

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Johannes-Gutenberg Universität zu Mainz
Direktor: Professor Dr. med. et phil. K. Wagner

Untersuchungen über den Einfluß von
Stimulantien, Weckaminen und Hypnotica
auf die Blutalkoholkurve

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg Universität zu Mainz

vorgelegt von
Bernhard Schmitz
aus Oberhausen (Rheinland)

Mainz 1965



Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Johannes-Gutenberg Universität zu Mainz
Direktor: Professor Dr. med. et phil. K. Wagner

Untersuchungen über den Einfluß von
Stimulantien, Weckaminen und Hypnotica
auf die Blutalkoholkurve

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg Universität zu Mainz

vorgelegt von
Bernhard Schmitz
aus Oberhausen (Rheinland)

Mainz 1965

Dekan : Professor Dr.med. G.W. Korting
Korreferent : Professor Dr.Dr. K. Wagner
Referent : Privatdozent Dr. H.-J. Wagner
Tag der mündlichen Prüfung : 13. 12. 1965

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	4
Literaturstudium	7
Eigene Versuche	35
Beschreibung der Versuchstechnik	36
Beschreibung der Untersuchungstechnik	39
Meßergebnisse	
der Coffeinversuche	45
der Tradon ^(R) "	51
der Pervitin ^(R) "	55
der Doriden ^(R) "	59
der Persedon ^(R) "	62
der Medomin ^(R) "	66
der Revonal ^(R) "	69
Statistische Berechnungen der Meßergebnisse	72
Diskussion	79
Zusammenfassung	81
Literaturverzeichnis	82
Lebenslauf	92

Durch den immer mehr steigenden Wohlstand breitetest Bevölkerungskreise bedingt nimmt der Kraftfahrzeugbestand in Westdeutschland von Jahr zu Jahr stetig zu.

1963 betrug die Gesamtzahl der Motorfahrzeuge in der Bundesrepublik einschließlich Westberlin nahezu 10,5 Mill. Darunter sind etwa 7 Millionen Personenkraftwagen, die Privatpersonen gehören. Das besagt, daß heute jeder 4. bis 5. Deutsche ein Kraftfahrzeug besitzt, das auch die meisten von ihnen für die Fahrt zu ihrer Arbeitsstätte benutzen. In der Zeit des Berufsverkehrs sind die Straßen vor allem in den Großstädten von langen Fahrzeugschlangen verstopft, so daß der Verkehr nahezu völlig zum Erliegen kommt.

Im Jahre 1963 wurden etwa 1,5 Millionen Kraftfahrzeuge neu zum Verkehr zugelassen. Das bedeutet eine Steigerung von 7,5 % gegenüber dem Jahre 1962. Wir verfügen heute über mehr als das Zehnfache an Personenkraftwagen als im Jahre 1950.

Diese Entwicklung wirkt vor allem dadurch alarmierend, daß mit dem Anwachsen des Kraftfahrzeugbestandes auch die Zahl der Verkehrsunfälle erheblich angestiegen ist. Die Statistik zählt für das Jahr 1963 über 300.000 Straßenverkehrsunfälle mit Personenschäden auf, darunter sind 13.000 Getötete. Die Zahl aller Unfälle in Westdeutschland hat im Jahre 1963 erstmals die Millionengrenze überschritten. In den letzten zehn Jahren sind ungefähr 142.000 Menschen bei Verkehrsunfällen ums Leben gekommen.

Weiter zeigt die Statistik, daß etwa 90 % dieser Unfälle auf psycho-physische Fehlleistungen der Verkehrsteilnehmer zurückzuführen sind. Dieser Begriff ist sehr vielschichtig, eine Aufschlüsselung der Vielzahl von Einzelaktoren, die zu einer solchen Fehlleistung führen können, wird nur in den seltensten Fällen möglich sein. Fahren unter Alkoholeinfluß und Übermüdung am Lenkrad sind die einzigen zum Versagen im Straßenverkehr führenden Ursachen, die in der Unfallstatistik erfaßt werden (144).

Um das zunehmende Verkehrschaos auf den Straßen zu beheben und die Zahl der Unfälle einzudämmen, ist die konsequente Zusammenarbeit zwischen den für den Verkehr zuständigen Ämtern, Ministerien und medizinischen Gremien dringend erforderlich.

Vom verkehrsmedizinischen Standpunkt ist dabei im Hinblick auf die Erhöhung der Verkehrssicherheit die strenge Forderung zu stellen, alle diejenigen daran zu hindern, sich hinter das Steuer eines Kraftfahrzeuges zu setzen, die den hohen Anforderungen, die der moderne Straßenverkehr an ihre Leistungsfähigkeit stellt, aus irgend einem Grunde nicht gewachsen sind.

Einer dieser Gründe, die sehr oft zu Verkehrsunfällen führen, ist der Alkohol. Er gewinnt als Genußmittel gerade in der heutigen Zeit immer grössere Bedeutung. Das zeigt uns der seit einem Jahrzehnt stetig andauernde Anstieg des Konsums alkoholischer Getränke in allen Schichten der Bevölkerung. Man schätzt, daß etwa 25 % der Straßenverkehrsdelikte darauf zurückzuführen sind, daß der Fahrzeuglenker unter Alkoholeinfluß stand.

Dabei stellt nicht so sehr der betrunkene, sondern vielmehr der angeheiterte, durch mäßigen Alkoholgenuß enthemmte Verkehrsteilnehmer die weitaus grösste Gefahr dar.

Alkoholgenuß steigert das Selbstbewusstsein; dagegen wird die Selbstkritik herabgesetzt. Der Angeheiterte ist enthemmt und besitzt eine ausgesprochene Risikolust. Er setzt sich über Gefahrensituationen hinweg oder erkennt sie nicht rechtzeitig, weil seine Wahrnehmungsfähigkeit durch den Alkohol beeinträchtigt ist, so daß er z.B. Entfernungen nicht richtig einschätzt. Er verliert leicht die Selbstbeherrschung, ihm fehlt das klare Urteilsvermögen und das Verantwortungsbewusstsein des nüchternen Verkehrsteilnehmers. Die Konzentrations-, Reaktions- und Koordinationsfähigkeit ist durch den Alkohol erheblich herabgesetzt. Die Hell- und Dunkeladaptation wird ebenfalls im negativen Sinne beeinflusst. Besonders die Fähigkeit, Farben wahrzunehmen und zu unterscheiden, lässt unter der Alkoholeinwirkung stark nach.

Die "Schrecksekunde" ist beträchtlich verlängert. (F. EICH-HOLTZ, 23). Der Angeheiterte fühlt sich zwar subjektiv leistungsfähiger, objektiv kommt es jedoch zu einer starken Minderung des Leistungsvermögens. Darauf hat E. KRAEPELIN (65) schon vor Jahrzehnten zum ersten Mal durch Untersuchungen an Rekruten aufmerksam gemacht. Unter Alkoholbelastung glaubten die jungen Männer, besonders treffsicher schießen zu können. In Wirklichkeit waren ihre Leistungen aber erheblich schlechter als bei den Übungen ohne Alkoholeinfluß. Seither haben viele Autoren die bemerkenswerte Diskrepanz zwischen dem subjektiven Eindruck erhöhter Leistungsfähigkeit einerseits und dem tatsächlichen Leistungsabfall andererseits experimentell bestätigen können. Dieses Mißverhältnis ist oft die eigentliche Ursache für die vielen Verkehrsunfälle unter Alkoholeinfluß.

Noch weit gefährlicher aber ist es, wenn mit dem Alkoholgenuß gleichzeitig Medikamente eingenommen werden, die eine dem Alkohol gleichgerichtete Wirkung haben. Es kommt dann zu synergistischen Effekten schon bei verhältnismäßig kleinen Mengen Alkohol nach Medikamenteneinnahme, so daß der Verkehrsteilnehmer wie ein Betrunkener reagiert (H.-J. WAGNER, 125; F. LICKINT, 73; E. WEINIG und W. SCHWERD, 139).

Neben der Beurteilung einer Wirkungsverstärkung von genossenem Alkohol durch Medikamente hat der Gerichtsmediziner nicht selten in Strafprozessen gutachtlich zu der oft von den Angeklagten vorgebrachten Behauptung Stellung zu nehmen, die Blutalkoholkonzentration habe bei ihnen durch Einnahme von Arzneimitteln eine nicht voraussehbare Höhe erreicht.

Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob einige besonders bedeutsame Pharmaka aus der Reihe der Stimulanzien, Weckamine und Hypnotica eine signifikante Verlaufsänderung der Blutalkoholkurve bewirken können.

Literaturbesprechung

In den letzten Jahrzehnten ist eine Fülle von Arbeiten zum Thema Einfluß von Arzneimitteln auf den Verlauf der Blutalkoholkurve erschienen. Dabei haben die Autoren ihr Interesse vornehmlich dem Problem der Senkung der Blutalkoholwerte durch Medikamente gewidmet.

Es muß bei diesen Arbeiten unterschieden werden zwischen Pharmaka, die nach Ansicht des Publikums die Fähigkeit haben sollen, den Blutalkoholspiegel zu erniedrigen und solchen Mitteln, die von den Herstellern mit großem Werbeaufwand als Ernüchterungsmittel angepriesen und auf den Markt gebracht werden. Bei diesen Präparaten wird in den beiliegenden Prospekten dann häufig die Behauptung aufgestellt, sie könnten eine Senkung der Blutalkoholwerte durch Veränderung des Umsatzes bewirken. H. ELBEL und J. SCHMELZ (31) untersuchten drei solcher von den Produzenten als hochwirksam empfohlenen "Antirauschmittel": Pekasin, Gothania-Antialkoholpastillen und Alkstop.

Das Pekasin sollte nach einem Gutachten englischer Ärzte einen Alkoholrausch beseitigen und den Blutalkoholspiegel senken können, die Gothania-Pastillen und Alkstop sollten laut Prospekt der Hersteller ähnlich wirksam sein.

ELBEL und SCHMELZ (31) stellten jedoch fest, daß alle drei Präparate "weder einen erniedrigenden Einfluß auf die Blutalkoholkurven hatten" noch imstande waren, "die alkoholbedingte Leistungsschädigung zu verhindern, aufzuheben oder herabzusetzen".

Auch U. WALTER (135) untersuchte eines dieser Ernüchterungsmittel, das "Neutragol". Sie kam auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Schluß, daß die Werbung für diese Substanz nicht den Tatsachen entsprach, da das Präparat völlig wirkungslos war und weder den Blutalkoholspiegel zu senken noch die Trunkenheitssymptome zu beseitigen vermochte.

E. BURGER (11) prüfte ein anderes dieser Ernüchterungsmittel, nämlich das Präparat "Promill - Ex". Es enthält nach Angaben des Produzenten katalytisch wirkende Fermentsysteme

aus Hefe, essentiellen Fettsäuren, Lecithin und Extractum Coff. in magenlöslichen Gelantinekapseln. BURGER konnte die vom Hersteller propagierte Herabsetzung des Blutalkoholspiegels "um über 50 %" in seinen zahlreichen Versuchen nicht nachweisen. Auch O. GRÜNER und Mitarbeiter (43), die ebenfalls die Wirksamkeit des gleichen Mittels kritisch untersuchten, konnten keinen erkennbaren Einfluß des Präparates auf den Blutalkoholspiegel finden. Ebenso wenig gelang es H.-D. BESEKE (3), eine eindeutige Wirkung von "Promill - Ex" auf den Kurvenverlauf festzustellen. Auch die behauptete ernüchternde Wirkung des Mittels konnte er nicht nachweisen.

W. PAULUS und H. MALLACH (90) sowie B. GUMBEL (44) untersuchten das Präparat "Contra" bzw. "Stop" und stellten fest, daß es völlig wertlos sei, weil die Blutalkoholkonzentration in keinem ihrer Versuche gesenkt wurde. Ebenso vermochte das Mittel die alkoholbedingte Leistungsschädigung nicht aufzuheben.

L. BUMM (10) sah bei den Antirauschmitteln "Elektrovit" und "Polysan" gleichfalls keinen senkenden Effekt auf den Blutalkoholspiegel oder auch nur eine Ernüchterung seiner Versuchspersonen.

In Laienkreisen herrschte lange Zeit die Meinung, daß analgetische und antipyretisch wirksame Medikamente eine im Blut vorhandene Alkoholkonzentration weitgehend zu senken vermögen.

Das war für zahlreiche Autoren der Anlaß, Untersuchungen über die Beeinflussung der Blutalkoholkurve durch Analgetica und Antipyretica anzustellen.

B. SIEGMUND (110) konnte bei Alkoholbelastungsversuchen nach Gaben von 0,5 g Pyramidon (einem Pyrazolonderivat) keinen Einfluß auf den Verlauf der Blutalkoholkurve beobachten, wobei es gleichgültig war, ob das Medikament vor, während oder nach der resorptiven Phase gegeben wurde. Es ließ sich wohl subjektiv eine Verstärkung der Euphorie, jedoch objektiv keine leistungsverbessernde Wirkung feststellen.

Auch H. PETER (91) kommt auf Grund eigener Experimente zu dem Schluß, daß eine Änderung der Alkoholresorption durch Pyramidongaben nicht eintritt, obwohl man das theoretisch wegen dessen gefäßabdichtender Wirkung annehmen könnte. Ebenso wird ein ernüchternder Effekt des Pyramidons von ihm verneint. Eine vermeintliche subjektive Ernüchterungswirkung könne lediglich durch eine Verstärkung der Euphorie zustande kommen. Nach W. DE BOOR (16) wirkt Pyramidon nämlich euphorisierend. Es kann aber auch zu Schwindel, Schwitzen und rauschartigen Zuständen als Nebenwirkungen kommen (B. HELWIG, 47).

H. PETER (91) vermerkt, daß "betreffs der Verkehrssicherheit nur eine ungünstige Wirkung des Pyramidons festzustellen sei, da eine Verstärkung der Euphorie über die nicht gebesserte Leistungsfähigkeit hinwegtäuschen kann". J. VON NOTZ-SCHWARZ (122), die auch den Einfluß von Pyramidon auf die Blutalkoholkurve beim Menschen überprüfte, konnte ebenfalls weder eine Wirkung auf den Kurvenverlauf noch eine Verminderung der subjektiven und objektiven Rauschzeichen und Katererscheinungen bemerken. Und A. TOEPKEN (120) vermochte bei ihren Versuchen mit Pyramidon genau wie die vorigen Autoren auch keinerlei sichtbaren Einfluß auf den Blutalkoholabbau festzustellen. Sie findet sogar, daß das Medikament die Rauschsymptome noch verstärkt. Auch H. ELBEL (25), dessen Blutalkoholkurven nach Pyramidon ebenfalls unbeeinflusst bleiben, ist der Ansicht, daß die Symptome der Trunkenheit im Sinne eines Synergismus eher verstärkt als abgeschwächt werden. G. SEIDEL und K. SOEHRING (107) haben in einer kürzlich durchgeführten Versuchsserie bei Pyramidongaben gleichfalls keine Wirkung auf den Verlauf der Blutalkoholkurven finden können.

Obwohl Pyramidon nach H. PETER (91) in vitro reduzierende Eigenschaften zeigt, täuscht es im Blut keinen Alkohol vor, wobei es gleichgültig ist, zu welchem Zeitpunkt das Medikament eingenommen wurde. Die gleiche Beobachtung konnte schon vorher von B. SIEGMUND (110) gemacht werden.

H.SCHLUNGS (105) fand dagegen in Selbstversuchen nach Pyramidon sowohl eine Verminderung und Verlangsamung der Alkoholresorption als auch eine Verzögerung des Abbaus. Die Wirkung wurde noch erhöht bei Steigerung der Medikamentosis. Die Blutalkoholkurven nach Pyramidongaben überschritten die Normalkurven zwischen 100 und 160 Minuten nach dem Alkoholtrunk und lagen in ihrem weiteren Verlauf höher als diese. H. SCHLUNGS (105) glaubt, daß die Wirkung des Pyramidons eine unspezifische ist. Hinsichtlich der Trunkenheitsbegutachtung würden sich diese Befunde so auswirken, daß das Resultat der Blutalkoholuntersuchung für den Beklagten dann günstig ausfalle, wenn eine grössere Menge Pyramidon bei noch nicht abgeschlossener Alkoholresorption genommen würde, da die Konzentrationswerte infolge der verminderten und verlangsamten Resorption nicht so hoch seien, wie es ohne medikamentöse Beeinflussung der Fall wäre. Wenn die Blutentnahme aber erst viel später nach Einnahme des Pyramidons erfolge, so würde das Ergebnis für den Beschuldigten ungünstig ausfallen, da die senkende Wirkung übertroffen würde durch den verlangsamten Abbau und die noch erfolgende Resorption, so daß eine Blutentnahme zu einem späteren Zeitpunkt einen höheren Alkoholgehalt ergäbe als ohne vorherige Medikamenteinnahme. Noch ungünstiger für den Beklagten wäre die Rückrechnung der Alkoholkonzentration für die Zeit des Unfalls, da der der Rückrechnung zugrunde gelegte Wert für den WIDMARK'schen Faktor β in diesem Fall zu hoch sei und eine höhere Alkoholkonzentration ergäbe als es der Wirklichkeit entspräche. Erfolge die Einnahme des Pyramidons erst nach abgeschlossener Resorption, so wären nur dessen abbauehemmende Eigenschaften wirksam und die tatsächliche Alkoholkonzentration im Blut würde höher bleiben als ohne Pyramidon. Eine Rückrechnung würde auch hier einen zu hohen Wert ergeben. K.BÜHMER (8), unter dessen Leitung SCHLUNGS seine Versuche durchführte, kommt zu nahezu gleichen Ergebnissen wie dieser.

L. GORECZKY (39) befaßte sich mit der Frage des Einflusses von Antipyrin auf die Alkoholverbrennung im menschlichen Körper und fand, daß dieses Medikament völlig unwirksam ist.

Die Wirkung des Chinins auf den Alkoholumsatz im Organismus überprüfte H. NOSTIZ (88) in Selbstversuchen. Er nahm dieses Medikament zunächst vor dem Alkoholtrunk, dann gleichzeitig mit der Alkoholgabe und in einer dritten Versuchsreihe auf dem Gipfel der Blutalkoholkurve.

In einigen Versuchen konnte er eine beschleunigte Alkoholresorption mit schnellerem Anstieg der Konzentration im Blut im Vergleich zur Normalkurve nachweisen. "Wenn jedoch die Beschleunigung wirklich durch Chinin verursacht worden wäre", so argumentiert er, "dann müsste auch eine Abhängigkeit der Beschleunigung vom Zeitpunkt der Chinineinnahme bemerkbar sein". Da dies aber ganz offensichtlich nicht der Fall war, wird die beschleunigte Alkoholresorption nicht auf Chinin, sondern auf eine nach mehrmaliger Alkoholfuhr gesteigerte Resorptionsfähigkeit des Organismus zurückgeführt. H. NOSTIZ (88) kommt zu dem Schluß, daß nach Chinin keine Änderung der Alkoholresorption stattfindet und daß dieses Medikament in den angewandten Dosierungen (nämlich 0,5 bis 1,0 g) keine eindeutige Wirkung auf die Alkoholverbrennung ausübt. G. JUNGMICHEL (55), der sich ebenfalls mit der Wirkung von Chinin auf die Blutalkoholkurve befaßte, äußert sich in dem Sinne, daß vielfache Untersuchungen keine wesentliche Beeinträchtigung des Blutalkoholgehaltes, seiner Verbrennungsgeschwindigkeit oder des Trunkenheitszustandes ergeben hätten.

Ausser den Alkohol-Pyramidon-Versuchen stellte H. SCHLUNGS (105) Experimente über den Einfluß des Aspirins auf den Alkoholumsatz an. Er kam zu dem Ergebnis, daß Aspirin eine ähnliche Wirkung aufweise wie er es schon beim Pyramidon geschildert habe, also eine Verminderung und Verlangsamung der Resorption und eine Verzögerung des Alkoholabbaus.

K. BÖHMER (8) ist der Ansicht, daß sich ein Kraftfahrer bei Einnahme grösserer Mengen Aspirin oder Pyramidon nicht auf Grund seines niederen Alkoholspiegels auf seine Verkehrssicherheit berufen könne, da in diesen Fällen zu der reinen Alkoholwirkung die toxische des Pharmakons hinzukomme, so daß sich bei sorgfältiger klinischer Untersuchung im Anschluß an die Blutentnahme die Verkehrsunsicherheit leicht feststellen ließe.

Im Gegensatz zu H. SCHLUNGS (105) und K. BÖHMER (8) kamen mehrere Autoren zu anderen Ergebnissen. So konnte U. WALTER (135) in den sechs Versuchen, die sie durchführte, keine Beeinflussung des Blutalkoholspiegels oder der Verbrennungsgeschwindigkeit nach Aspirinmedikation bemerken. Sie findet, daß Aspirin eher eine resorptionsfördernde Wirkung entfaltet. Jedoch ließe sich hierüber nichts Sicheres aussagen. In allen Versuchen wurden dagegen die unter der Alkoholeinwirkung entstandenen Kopfschmerzen gemildert, bzw. sie traten überhaupt nicht mehr auf.

B. SIEGMUND (110) verabreichte grössere Mengen Aspirin (bis zu 3 g pro Einzeldosis). Die Blutalkoholabbaukurve zeigte auch bei diesen Versuchen keinerlei Beeinflussung durch das Medikament. Ausserdem stellten noch H. ELBEL (25), B. MUELLER (84), A. TOEPKEN (120), ferner C. LANDE und Mitarbeiter (68) sowie L. GORECZKY (39) und in jüngster Zeit wieder G. SEIDEL und K. SOEHRING (107) Untersuchungen über die Wirkung des Aspirins auf den Blutalkoholabbau an. Sie kamen alle übereinstimmend zu dem gleichen Ergebnis, nämlich: keine wesentliche Beeinflussung der alkoholischen Kurve oder des Trunkenheitszustandes durch Aspirin.

Nach Ansicht von B. SIEGMUND (110) hat Aspirin zwar in vitro reduzierende Wirkung, es vermag jedoch in mittel - großen Dosen keinen Alkoholgehalt im Blut vorzutauschen.

N. RAKIETEN (98) fand die Umsatzgeschwindigkeit des Alkohols nach Gaben von Acetanilid unbeeinflusst.

E. SERIANI (109) berichtet, daß er nach Morphin eben-
falls keine Verlaufsänderung der alkoholämischen Kurve
beobachten konnte.

Dagegen sah P. MEUSER (80) ,daß die Blutalkoholkurven nach
Tinct. Opii flacher verliefen als die Kontrollkurven, was
er aber nicht auf eine Beeinflussung des Alkoholstoff-
wechsels durch Opium, sondern vorwiegend auf eine Resorp-
tionshemmung zurückführt.

Bei den Versuchen von G. SEIDEL und K. SOEHRING (107)
blieb auch Butazolidin ohne Wirkung auf den Verlauf
der alkoholämischen Kurven.

Auch analgetische Mischpräparate sind von verschiedenen
Autoren auf ihren möglichen Einfluß auf den Alkoholumsatz
untersucht worden.

B. SIEGMUND (110) konnte nach Somnin, das aus einem Bar-
bitursäurederivat, Phenacetin und Aspirin besteht, über-
haupt keine Wirkung auf den Verlauf der Kurven feststellen.
Dagegen könne aber Somnin, hochdosiert genommen, zusammen
mit Alkohol zu einer gefährlichen Summation der beider-
seitigen Wirkungen führen. Auch bei Sedormid (Harnstoff-
derivat, Adalingsgruppe) und Cibalgin (Pyramidon und Diallyl-
barbitursäure) hat B. SIEGMUND (110) keinen Einfluß auf die
alkoholämische Kurve nachweisen können. In einem Fall sah
er beim Zusammenwirken von Cibalgin und Alkohol eine echte
Narkose mit Bewusstlosigkeit und starker Exzitation auftreten.
Auch H. PETER (91), der gleichfalls nachprüfte, ob Cibalgin
bei einer Alkoholintoxikation wirksam sein könne, findet
keine Beeinflussung. Er berichtet aber, daß Cibalgin bei
einigen seiner Versuchspersonen die Alkoholwirkung im Sinne
einer Summation gefährlich verstärkt habe.

E. LÄUPPI (70) untersuchte Saridon (Pyrazolon, Phenacetin,
Coffein). Es vermochte den Verlauf der Blutalkoholkurven
nicht zu verändern.

U. WALTER (135) prüfte nach, ob Gardan eine Wirkung auf die Verbrennungsgeschwindigkeit des Blutalkohols habe. Sie konnte keinelei Unterschiede im Vergleich zu den Kontrollkurven entdecken.

E. LÄUPPI (71) befaßte sich auch mit der Frage, ob Irgapyrin (Pyramidon und Butazolidin) einen Einfluß auf die Abbaukurve des Blutalkohols hat. Er konnte bei fünf Versuchspersonen eine Hemmung der Alkoholresorption nach Irgapyrinmedikation feststellen. Obwohl die Blutalkoholkurve niedriger verlief als bei Kontrollen, traten deutliche Unverträglichkeitserscheinungen wie Übelkeit, Brechreiz, Ohrensausen, Erbrechen und erniedrigter Blutdruck bis zum Kollaps auf. Das klinische Zustandsbild erinnerte an die Vergiftungserscheinungen nach Antabus, also an eine Acetaldehydintoxikation. Er warnt deshalb ausdrücklich vor der Kombination von Alkohol mit Pyrazolonderivaten. Er gelangt zu dem Schluß, daß Alkohol in Verbindung mit einem Pharmakon aus der Pyrazolongruppe die Trunkenheitssymptome erheblich verstärke, ohne die Blutalkoholkurve entscheidend zu beeinflussen.

Die folgenden Autoren gingen von der Überlegung aus, daß die Magen-Darmmotilität sicherlich in einem Zusammenhang mit der Alkoholresorption steht.

So versuchte F. HETZEL (49) die Peristaltik des Intestinaltraktes auf pharmakologischem Wege zu steigern. Er gab seinen Versuchspersonen Orasthin. Dieses enthält nicht wie Hypophysin die hypertone Komponente Vasopressin. So vermied er eine Steigerung des Blutdrucks, die über eine Adrenalinausschüttung zustande kommt. Dadurch hätte nämlich eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels bewirkt werden können, was dann wegen des veränderten Stoffwechselgeschehens leicht zu Fehlresultaten geführt hätte. Er konnte als Ergebnis seiner Untersuchungen eine Wirkung auf die Resorption durch Steigerung der Peristaltik mit Orasthin zeigen.

Dann gab F.HETZEL (49) seinen Probanden Atropin per os, um so eine Ruhigstellung des Verdauungskanalns zu erreichen. Durch Hemmung der Magenentleerung führte Atropin in seinen Versuchen zu einer Erniedrigung der Blutalkoholkurven.

H.-J.FROHN (37) ging von der gleichen Überlegung aus wie F.HETZEL (49). Er verwandte zur Anregung der Magen- und Darmmotorik Prostigmin, Doryl und Sennatin (ein Laxans, dessen wirksamer Bestandteil ein Extrakt aus Sennesblättern ist). Mit Prostigmin und Sennatin erzielte er jedoch überhaupt keinen Effekt auf die Blutalkoholwerte. Bei Doryl beobachtete er eine leichte Beschleunigung der Alkoholresorption, so daß der Gipfelpunkt der Kurve schneller erreicht war, als bei den Kontrollversuchen ohne dieses Vagomimeticum.

W.HÜRTER (53) versuchte ebenfalls durch Atropin eine Verlangsamung der Peristaltik des Verdauungstrakts zu erreichen. Bei seinen Versuchen kommt es durch Hemmung der Magenentleerung zu einer Erniedrigung der Blutalkoholkurve. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen M. RINKEL und A.MEYERSON (100).

Nun wäre die Wirksamkeit der Analeptica auf die Blutalkoholkurve zu besprechen.

G. KRULL (67) erreichte mit intravenösen Injektionen von Coramin eine schlagartige Ernüchterung auch bei Alkoholintoxikationen schwersten Grades.

K. NIEDEGGEN (87) verabreichte das Coramin intramuskulär und sah bei 30 Fällen von leichter bis schwerer Trunkenheit nach einer Dosis von 1,7 bis 5,5 cm³ Coramin innerhalb von 10-15 Minuten eine deutlich wahrnehmbare Ernüchterung, so daß die Probanden wieder vernünftige Antworten geben konnten. Ihre oft starke psychomotorische Unruhe ging nach der Injektion schnell zurück. Beide Autoren konnten jedoch keine Wirkung des Coramins auf die Verbrennungsgeschwindigkeit des Blutalkohols feststellen.

Auch A. FÜRSTER (34) hält eine wesentliche Beeinflussung der Blutalkoholkonzentration nach Coramin nicht für möglich; es bedinge höchstens eine geringe Mehrausscheidung nicht oxydierten Alkohols durch die Atemvergrößerung.

H. SIEPMANN (113) gab Kaninchen mittels der Schlundsonde verdünnten Alkohol. Der Blutalkoholgehalt wurde alle 30 Minuten nach der Mikromethode von WIDMARK bestimmt. In allen Versuchen hatte Coramin eine Steigerung der Atemfrequenz zur Folge, aber keinerlei Beeinflussung der Blutalkoholkurve. Dagegen war die Weckwirkung deutlich erkennbar. Bei einem Kaninchen in schwerstem Schockzustand trat nach $0,3 \text{ cm}^3/\text{kg}$ Körpergewicht Coramin eine sofortige Weckwirkung ein.

Cardiazol hat nach J.VON NOTZ-SCHWARZ (122) eine geringe Herabsetzung der Rauschsymptome und Katererscheinungen zur Folge, was aber keineswegs als Ausdruck einer Änderung der Verbrennungsverhältnisse des Blutalkohols angesehen werden könne, da die alkoholämischen Kurven keine über das Maß der normalen Schwankungsbreite hinausgehenden Werte erkennen ließen.

Auch die Möglichkeit einer Beeinflussung des Alkoholabbaus durch Hormone wurde oft untersucht.

So fand das Insulin das Interesse zahlreicher Autoren.

E.M.P. WIDMARK (142) prüfte die Wirkung dieses Hormons auf den Blutalkoholumsatz bei Hunden. In seinen Experimenten fand er keinerlei Beeinflussung der alkoholämischen Kurve durch Insulin. Zu dem gleichen Ergebnis kamen S.LANG und B.VON SCHLICK (69), ferner R.N.HARGER und H.R. HULPIEU (46), dann auch L. DONTCHEFF (19), L.GORECZKY (39), sowie R.GREGORY und Mitarbeiter (41) und ausserdem noch T.A.LOOMIS (75).

Auch A. BICKEL (4) prüfte den Einfluß von Insulin auf die Alkoholverbrennung im Organismus. Er konnte anhand von Tierversuchen zeigen, daß Insulin, in der Resorptionsphase gegeben, den Blutalkoholspiegel allerdings nur für wenige Minuten zu senken und eine ebenso kurz dauernde Ernüchterung bei durch Alkohol betäubten Kaninchen hervorzurufen vermochte. In der Abbauphase konnte keine Wirkung dieser Substanz auf den Alkoholumsatz festgestellt werden. H. SCHLICHTING (104) und H.R. KANITZ (57) kamen zu analogen Ergebnissen. B. SIEGMUND und W. FLOHR (112) konnten beim Menschen einerseits eine beschleunigte Senkung der Blutalkoholkurve durch Insulin in der post-resorptiven Phase nachweisen, andererseits stellten sie eine Resorptionsverzögerung mit zeitweilig höheren Blutwerten als in den Kontrollversuchen ohne Insulin fest. Dabei erfolgte eine extreme Senkung der Blutzuckerwerte (bis zu 20 mg%), ohne daß es zu hypoglykämischen Erscheinungen kam, was die Autoren dadurch zu erklären versuchten, daß die Glukose durch Alkohol ersetzt würde. Die Rauschsymptome wurden nicht wesentlich gemildert. In Analogie zu A. BICKEL (4) konnten auch sie feststellen, daß die Insulinwirkung wenig konstant war und nach einigen Minuten wieder aufgehoben wurde. B. SIEGMUND und W. FLOHR (112) halten Insulin als Ernüchterungsmittel für völlig ungeeignet. Sie warnen sogar ausdrücklich vor dem Gebrauch wegen der dabei auftretenden Schockgefahr durch die starke Blutzuckersenkung. K. JUNGE (54) befasste sich ebenfalls mit dem Problem, ob Insulin einen Einfluß auf die Blutalkoholoxydation und auf die Rauschsymptome ausüben vermag und gelangte zu ähnlichen Resultaten wie A. BICKEL (4) sowie B. SIEGMUND und W. FLOHR (112), nämlich, daß Insulin in großen Dosen injiziert eine kurzdauernde Senkung der Blutalkoholkurve bewirken und für wenige Minuten eine Ernüchterung herbeiführen könne. Die motorischen Ausfallserscheinungen blieben aber bestehen, so daß eine Nutzanwendung für Kraftfahrer praktisch nicht in Frage komme.

Auch K. BÖHMER (8) kam im wesentlichen zu ähnlichen Feststellungen. L.A. MEYER (81) gab seinen Versuchspersonen 0,3 I.E. Insulin/kg Körpergewicht gleichzeitig mit der oralen Alkoholfuhr. Auch er fand eine kurzdauernde Senkung der Blutalkoholkurve und eine Verminderung des Rauschzustandes. Er hält Insulin ebenfalls als Ernüchterungsmittel wegen der Gefahr des hypoglykämischen Schocks für ungeeignet. Die Ursache für die Senkung des Blutalkoholspiegels sieht L.A. MEYER (81) in einer vermehrten Heranziehung des Blutalkohols bei herabgesetztem Blutzuckerspiegel. G. SILVESTRI (114) fand bei Kaninchen nur eine ganz geringe Beschleunigung der Blutalkoholverbrennung nach Insulininjektionen. K. WALCHER (133) schließt sich der Meinung obiger Autoren an, daß Insulin als "Antirauschmittel" nicht geeignet sei. Auch J. VON NOTZ-SCHWARZ (122) fand nach Insulin keine Herabsetzung der subjektiven und objektiven Rauschzeichen und Katererscheinungen. Sie stellte eine Steigerung der Umsatzgeschwindigkeit des Alkohols mit einem schnelleren Absinken der Blutwerte nach Insulininjektionen fest.

Der Alkoholabbau im menschlichen Organismus hält in Abhängigkeit von der zugeführten Menge oft über mehrere Stunden an (A. PONSOLD, 94; O. PROKOP, 95). Eine einmalige Gabe von Altinsulin wirkt aber nur 1-2 Stunden auf die Verbrennungsgeschwindigkeit der Kohlenhydrate ein (F. EICHHOLTZ, 23; K. O. MÖLLER, 82), wobei nach K. STUHLFAUTH (117) "dem Insulin meist nur eine Stunde lang die im Blut kreisende Glukose als Substrat zur Verfügung steht". Da sich der Alkoholabbau jedoch über mehrere Stunden erstreckt, ist die höchstens für eine Stunde vermehrte Bildung von Brenztraubensäure (BTS) nicht in der Lage, den Alkoholabbau über längere Zeit und damit in quantitativ sichtbarem Maße zu beeinflussen. So erklärt es sich nach K. STUHLFAUTH (117), daß nach einmaliger Insulininjektion keine deutliche und vor allem längere Zeit anhaltende Senkung der alkoholämischen Kurve eintritt.

Er sieht nur da eine Möglichkeit, eine eindeutige und länger wirksame Senkung des Blutalkoholspiegels zu erreichen, wenn man neben hohen Insulindosen über längere Zeit viel Dextrose gibt, weil es damit zu einem länger anhaltenden Brenztraubensäure-Spiegel im Blut kommt. Nach H.ELBEL (29) ist aber ein solches Verfahren praktisch nicht durchführbar, weil Traubenzucker in diesen Mengen bei den meisten Menschen zu Unverträglichkeitsercheinungen wie Übelkeit und Erbrechen führen würde.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, daß Insulin weder als Ernüchterungsmittel geeignet ist, noch eine länger andauernde und praktisch ins Gewicht fallende Senkung des Blutalkoholspiegels herbeizuführen vermag.

Auch mit der Wirkung des Adrenalins auf die Alkoholverbrennung im Organismus haben sich verschiedene Autoren beschäftigt. Im Gegensatz zu E.M.P.WIDMARK (142), R. FLEMING und D.REYNOLDS (33), G. DELL'ACQUÁ (17) und W. MUNK (85), die keine Einwirkung des Adrenalins auf den Verlauf der Blutalkoholkurve feststellen konnten, gelang es B.SIEGMUND (110), nach Adrenalininjektionen bei einer alimentären Alkoholämie mitunter eine deutliche Verlangsamung der Resorption mit verspäteter Gipfelbildung in der Kurve und anschließendem starken Abfall der Konzentration nachzuweisen. G.SILVESTRI (114) injizierte Kaninchen $1 \text{ cm}^3/\text{kg}$ Körpergewicht Äthylalkohol zusammen mit $0,2 \text{ mg/kg}$ Adrenalin und bestimmte fortlaufend den Blutalkoholgehalt nach der Submikromethode von NICLOUX. Hierbei fand er, daß die Blutwerte durchschnittlich etwas niedriger lagen als bei Kontrolltieren, die nur Alkohol bekommen hatten. Diese Erscheinung glaubte G.SILVESTRI (114) mit der umsatzsteigernden Wirkung des Adrenalins begründen zu können. T.E.FRIEDEMANN und H. ELKELES (36) konnten nachweisen, daß die Alkoholtoleranz durch Adrenalin erheblich herabgesetzt wurde. H.ELBEL und F.SCHLEYER (30) halten als Erklärung hierfür sowohl eine relative

Änderung der Gefäßweite in verschiedenen Körperregionen als auch direkte Wirkungen auf die Erfolgsorgane für möglich.

Die Beobachtung von G. JUNGMICHEL (55), daß es zu verstärkten subjektiven Rauschsymptomen kommen, sobald zugleich mit dem Alkoholgenuß geraucht wird, konnten auch D. MACHT und E. M. DAVIS (76), ferner W. DANGER (15) sowie D. R. TORRES (121) bestätigen, da das Nikotin im Tabak eine vermehrte Adrenalinausschüttung bewirke. H. ELBEL (26) betont, daß die verstärkten subjektiven Rauschsymptome bei gleichzeitigem Rauchen die Fehlleistungen des unter geringer Alkoholkwirkung stehenden Kraftfahrers noch vergrößere. Auch B. MUELLER (84) bestätigt die Verstärkung der psychischen Rauscherscheinungen infolge Tabakgenusses. E. KEESER (58) hält ebenfalls eine Addition oder Potenzierung der schädigenden Wirkung durch gleichzeitigen Alkohol- und Nikotin- genuß durchaus für möglich. G. JUNGMICHEL (55) sieht es für bewiesen an, daß durch gleichzeitiges Rauchen während des Alkoholgenusses nicht nur die subjektiven, sondern auch die objektiven Trunkenheitserscheinungen verstärkt würden. Es bedürfe aber noch weiterer Nachprüfungen, inwieweit eine durch Nikotin verursachte Adrenalinausschüttung hierfür verantwortlich gemacht werden könne. Er hält es für möglich, "daß man durch starke gefäßdilatierende Mittel wie Natriumnitrit oder Acetylcholin diese durch zu starkes Rauchen mitbewirkten Katererscheinungen noch leichter paralysieren könne als es bisher gelang", worüber auch E. DUGGAN (21) berichtete. Einen Einfluß des Nikotins auf die Alkoholverbrennung im Organismus konnte aber keiner dieser Autoren nachweisen. K. WAGNER und H.-J. WAGNER (130) warnen Kraftfahrer vor übermäßigem Rauchen, weil Nikotin in Überdosierung selbst ohne Alkohol zu Kreislaufstörungen und sogar zum Kollaps führen könnten. Die Leistungsfähigkeit besonders bei Nachtfahrten wird stark herabgesetzt, da es einmal zu einer nikotinbedingten Verengung der Netzhautgefäße des Auges kommen kann, was einen vorübergehenden Sauerstoffmangel

und dadurch eine Herabsetzung des Sehvermögens zur Folge hat, zum anderen sei eine ähnliche Wirkung durch den Kohlenmonoxydgehalt des Tabakrauches möglich, wodurch das Hämoglobin zum Teil blockiert würde, so daß ebenfalls Sauerstoffmangelzustände des Gehirns resultieren.

Nach Thyroxin könnte man theoretisch einen beschleunigten Alkoholumsatz aufgrund der durch dieses Schilddrüsenhormon angefachten Verbrennungsvorgänge im gesamten Organismus erwarten. Aber weder E.M.P. WIDMARK (142), noch S.LANG und B.VON SCHLICK (69) konnten eine Steigerung der Alkoholoxydation durch Thyroxin nachweisen, was auch von G.JUNGMICHEL (55), L.DONTCHEFF (19) und L. GORECZKY (39), die sich ebenfalls mit diesem Problem beschäftigten, bestätigt werden konnte.

F.HETZEL (49), der Untersuchungen über die Wirkung von Pituitrin auf die Blutalkoholkurve anstellte, konnte keinerlei Beeinflussung bemerken. Auch R.FLEMING und D.REYNOLDS (33) sowie M. EGGLETON (22) fanden keine Beeinflussung der alkoholämischen Kurven nach Pituitringabe.

B. KNICK und H.-J.WAGNER (61) verwandten bei der Behandlung von Alkoholintoxikationen Cortison und ACTH. Das toxische Zustandsbild, das sie als eine relative Nebenniereninsuffizienz deuteten, konnte schnell im Sinne einer Ernüchterung günstig beeinflußt werden; eine Einwirkung der Medikation auf den Alkoholstoffwechsel ließ sich aber bei keinem der Patienten objektivieren.

E.M.P.WIDMARK (142) gelang es zwar, mit 1,2,4 Dinitrophenol und o-Dinitrokresol eine dauerhafte Steigerung des Alkoholumsatzes an Hunden zu erzielen. L. GORECZKY (39), der die Versuche WIDMARKs kritisch nachprüfte, kam zu dem gleichen Ergebnis. Aber wegen der Toxizität dieser Substanzen dürften die Befunde der beiden Autoren wohl nur von akademischem Interesse sein.

Auch mit der Frage, ob Coffein die Blutalkoholkurve in irgendeiner Weise beeinflussen kann, haben sich zahlreiche Autoren beschäftigt.

E.-G. DUCHO (20) gab 19 Versuchspersonen 5 bis 6 Stunden nach einer Speiseaufnahme 38. volumenprozentigen Doppelkorn und 10 sowie 20 Minuten nach Trinkende je eine Tasse Bohnenkaffee. Er konnte deutlich eine Resorptionsverzögerung feststellen, als deren Ursache er eine Gefäßverengung im Splanchnicusgebiet in Betracht zieht.

H. ELBEL (24) kommt dagegen zu ganz anderen Resultaten. Er verabreichte seinen Versuchspersonen 3,9 volumenprozentiges Bier und ließ sie Kaffee einmal sofort nach Beendigung der Alkoholfuhr, das andere Mal 2 Stunden später trinken.

Die von ihm gefundenen Ergebnisse lassen sich dahingehend zusammenfassen, daß eine Beeinflussung des Verlaufs der alkoholämischen Kurve weder durch kleine noch große Coffeindosen zu erreichen war. Dosierungen von 0,5 g zeigten einen deutlich ernüchternden Effekt, jedoch traten hierbei sowohl subjektiv als auch objektiv Vergiftungserscheinungen auf, die zu einer starken Beeinträchtigung der Reaktionsfähigkeit führten.

H. ELBEL (24) betont, daß Coffein zur Wiederherstellung der Fahrtüchtigkeit eines angetrunkenen Kraftfahrers ungeeignet sei und daß therapeutische Dosen (0,1-0,2 g, zugeführt als Coca-Cola) keine ernüchternde Wirkung hätten.

Auch U. WALTER (135), die die Coffeinwirkung auf die Blutalkoholkurve untersuchte, kommt in ihrer Arbeit zu folgendem Schluß: "Eine Beeinflussung der Alkoholfuhr durch Coffein war von vornherein höchstens auf psychischem Gebiet zu erwarten, da ja bekanntermaßen Coffein nicht die Alkoholfuhr direkt mindert, sondern ihr nur dadurch entgegenwirkt, daß der Ablauf der psychischen Reaktionen, die durch die Alkoholfuhr gehemmt werden, beschleunigt wird."

H. SCHELB (101) beobachtete auch keine Veränderung des Verlaufs der Blutalkoholkurven nach Coffeingaben, wogegen die psychischen Alkoholerscheinungen wesentlich abgeschwächt wurden. Ebenso fanden A. FÖRSTER (35), J. VON NOTZ-SCHWARZ (122), H. PUSCH (96), L. GORECZKY (39) und W. KNAUBER (60) keinerlei Beeinträchtigung des Verlaufs der Blutalkoholkurven nach Coffeingaben.

Bei W. KNAUBER (60) blieben auch die allgemeinen Rauschsymptome unverändert. S. LÄNG und B. VON SCHLICK (69) konnten ebenfalls keine Veränderung der alkoholämischen Kurven feststellen, obwohl nach ihrer Ansicht die Alkoholausscheidung aufgrund der diuretischen Wirkung des Coffeins vermehrt sein müsste.

Im Gegensatz dazu fand E. PFEIFER (93) nach Harnflut infolge von Theophyllingaben eine Abflachung der Blutalkoholkurve, die allerdings nicht in allen Versuchen gleichmäßig zu erreichen war. Andere Autoren wie E. J. STRONGIN und A. L. WINSOR (116) sowie R. FLEMING und D. REYNOLDS (33) sahen nach Coffeingaben auch keinen Einfluß auf die Blutalkoholkurve, dagegen vermochten sie nachzuweisen, daß durch Coffein- bzw. Kaffeegenuß ein durch Alkohol verursachter Rauschzustand bedeutend abgeschwächt werden kann.

H. KOOPMANN und H. KEMPSKI (64) prüften diese Ergebnisse nach. Sie gaben ihren Versuchspersonen nach Alkoholgenuß Kaffee zu trinken und konnten ebenfalls die ernüchternde Wirkung des Coffeins bestätigen. Auch K. HOFFMANN (52) sah nach Kaffeegenuß bei bestehendem Alkoholrausch lediglich ein zeitlich begrenztes "Aufmöbeln", aber keine Änderung im Verlauf der Blutalkoholkurve. B. MUELLER (84) bemerkt: "Die an sich bestehende Ernüchterung eines Ange-trunkenen durch Kaffeegenuß ist von so kurzer Dauer und gefolgt von derartigen Erschlaffungserscheinungen, daß man keineswegs die Verantwortung dafür übernehmen kann, Kraft-fahrern einen Freibrief für Alkoholgenuß auszustellen, wenn sie nachher Kaffee trinken."

Die Ursache der Ernüchterung und anschließenden Erschlaffung ist nach Ansicht B. MUELLER's (84) noch ungeklärt. Nach G. JUNGMICHEL (55) muß die rein mechanische Theorie im Sinne der Pharmakologen abgelehnt werden, wonach es einmal infolge einer Kontraktion der Hirngefäße zu einem geringeren Alkoholangebot an die Zellen des Gehirns komme, zum anderen bei einer evtl. Erweiterung der Vasa cerebri zu einer besseren Durchblutung des Gehirns mit beschleunigtem Abtransport des Alkohols aus den Ganglienzellen. Die Frage, ob eine Blutdruckerhöhung hierfür verantwortlich sei (B.MUELLER, 84) wird von G. JUNGMICHEL (55) offen gelassen.

H. KOOPMANN und H. KEMPSKI (64) fanden, wie oben erwähnt, neben einer Aufhebung der alkoholbedingten psychischen Ausfallserscheinungen wohl Änderungen im Verlauf der Urinalkoholkurve, die zunächst hinter der Blutkurve herhinkte. Nach Kaffeegegnuß erreichte in einzelnen Fällen die Urinkurve die Blutkurve, um sie schließlich noch zu übertreffen.

K. STUHLFAUTH (117) zitiert G. KRULL (67), der keine Senkung der Blutalkoholkurve nach Coffein beobachtet hat.

K. WALCHER (134) und F. SCHLEYER (102) lehnen Coffein als "Antirauschmittel" ab. F. SCHLEYER (102) stellt fest, daß "Coffein und ähnliche Mittel zwar das Sensorium aufhellen, sie verbessern aber nicht die motorische Leistungsfähigkeit und tragen sogar die Gefahr in sich, das natürliche Schlafbedürfnis aufzuheben. Sie können somit noch verstärkend auf die bereits vorhandene Erschöpfung der Konzentrationsfähigkeit wirken". Auf die Alkoholverbrennung im Organismus habe Coffein nach F. SCHLEYER (102) keinerlei Einfluß.

Nach O. GRAF (40) kann Coffein zwar eine Ernüchterung hervorrufen, es bewirkte aber bei vielen seiner Probanden eine psychische und motorische Übererregtheit.

Sie reagierten überhastet und ungenau. Bei Erhöhung der Coffeindosis auf 0,5 g kam es zu toxischen Nebenerscheinungen wie heftiges Herzklopfen und Ohrensausen. Schweißausbrüche und kurze Schwächezustände traten auf. Eine ähnliche Beobachtung machte W.WAGNER (132), der von rauschähnlichen Zuständen nach Coffein in hohen Dosierungen spricht.

Aus der Gruppe der Weckamine wurde von B. SIEGMUND (110) Pervitin untersucht, das mit dem Benzedrin zu den "Über-ephedrinen" zählt. Er weist auf die ernüchternde Wirkung des Pervitins hin und betont, daß es alkoholbedingte Rauschzustände in manchen Fällen abzuschwächen oder sogar aufzuheben vermöge. Er konnte aber keinen Einfluß des Medikaments auf den Verlauf der Blutalkoholkurve konstatieren, was auch von H. WENZEL (138) bestätigt wurde.

In einer späteren Arbeit konnte B. SIEGMUND (111) erneut nachweisen, daß es nach Pervitin zu einer deutlichen Abschwächung der alkoholischen Schädigung kommen kann (nicht aber kommen muß, da sich nämlich bei einer Versuchsperson keine Ernüchterung zeigte). Es war auch fast einerlei, ob das Pervitin zusammen mit dem Alkoholtrunk oder erst danach gegeben wurde. Die Dauer des Rausches ließ sich in einem Falle um die Hälfte abkürzen. Auch bei diesen Versuchen, so betont B. SIEGMUND (111) ausdrücklich, war keine Wirkung des Pervitins auf den Blutalkoholumsatz zu bemerken. Die alkoholämischen Kurven wichen nicht wesentlich von der Normalkurve ab.

Eine schlagartige Verbesserung der Leistung mit weitgehender Ernüchterung, aber ohne Beeinflussung der Blutalkoholkonzentration nach Pervitin fanden H. ELBEL und J.SCHMELZ (31). Einige Zeit später befaßte sich H. ELBEL (26) noch einmal mit der gleichen Frage. Er gab zwei Versuchspersonen einmal unmittelbar vor dem Alkoholtrunk und dann auf dem Höhepunkt der Alkoholwirkung Pervitin. Die Registrierung der Alkoholwirkung erfolgte anhand von Arbeitsversuchen.

Beim ersten Probanden trat eine weitgehende Ernüchterung ein, ohne daß die alkoholbedingte Herabsetzung der Leistungsfähigkeit verbessert worden wäre. Im zweiten Fall konnte H. ELBEL (26) dagegen "eine deutliche Beschleunigung der Rückkehr zur Normalleistung" nachweisen. Die Blutalkoholkonzentration zeigte auch hier keine über die physiologische Schwankungsbreite hinausgehenden Veränderungen. C. PÜLLEN (97) konnte ebenfalls keinen Einfluß des Pervitins auf den Verlauf der Blutalkoholkurve konstatieren.

Benzedrin wurde von R. CARATALA (12) untersucht. Auch hier konnte er keine signifikante Wirkung auf den Alkoholumsatz im Blut beobachten.

Dagegen glaubten M. RINKEL und A. MEYERSON (100), bei ihren Versuchspersonen nach Benzedrin eine deutliche Senkung der Blutalkoholkonzentration festgestellt zu haben. Sie nehmen eine Resorptionsverminderung durch Verzögerung der Magenentleerung an.

Auch mit dem Problem, ob Hypnotica den Umsatz des Blutalkohols verändern, haben sich verschiedene Autoren befaßt.

R.M. MAYER (78) berichtet von einem 53jährigen Paralytiker, der etwa 200 g absoluten Alkohols in Form von Bier und Schnaps getrunken und anschließend in völlig berauschem Zustand wahrscheinlich in selbstmörderischer Absicht 11 Tabletten Luminal zu 0,3 g eingenommen hatte. Er starb an dieser Intoxikation. 40 Stunden nach Beendigung des Alkoholkonsums wurde bei ihm noch ein Blutalkoholgehalt von 1,3 ‰ bestimmt. Es handelte sich also um eine deutliche Verzögerung des Alkoholabbaus infolge der Einwirkung von Luminal. Der gefundene Wert dürfte nach Ansicht R.M. MAYER's etwa dem dritten Teil der maximal vorhandenen Blutalkoholkonzentration entsprechen. Bei der Verwertung dieser erheblich verminderten Alkoholumsatzung müsse berücksichtigt werden, daß die Luminalwirkung erst dann einsetzte, als die Hauptmenge des Alkohols wahrscheinlich schon resorbiert war. Schon früher berichtete R.M. MAYER (77) von einem Fall

mit verminderter Alkoholumsetzung nach Luminalgabe. Im Gegensatz zu MAYER's Beobachtungen stehen die experimentellen Befunde von H. PETER (91). Er konnte bei seinen Versuchspersonen, denen er Luminal in therapeutischen Dosen gab, keinerlei Abweichungen von der Normalkurve feststellen. Dagegen bemerkte er, daß sich die Wirkung des Alkohols und des Luminals schon bei niedrigem Blutalkoholgehalt summierten. Bei 1,63 ‰ trat sie "bei einer sonst von dieser Alkoholmenge wenig beeinflussten Versuchsperson sehr stark in Erscheinung". Die Leistungsminderung betrifft nach H. PETER (91) sowohl motorische wie psychische Funktionen. In einem zweiten Versuch wurde der Alkohol erst 1 1/2 Stunden nach der Luminalgabe verabreicht, weil das Luminal erst nach dieser Zeit seine volle Wirkung entfaltet. Auch jetzt fand er zwar, daß sich "beide Pharmaka" in ganz eindrucksvoller Stärke summierten, aber es zeigte sich auch hier keine Veränderung der Alkoholresorption- oder -verbrennung. Er folgert daraus, daß ein verzögerter Abbau, wie er von R.M. MAYER (78) bei einer Luminalvergiftung beschrieben wurde, zum mindesten für nichttoxische Dosen nicht zutrefte. "Das Parallelgehen von Alkohol - Luminal-Kurve und Leistungskurve", so meint H. PETER (91), "verleitet zu der Annahme, daß das Luminal gleichsam im Feuer des Alkohols verbrenne". Diese Annahme dürfte aber nicht zutreffen, da Luminal als solches wieder vom Organismus ausgeschieden wird. (K.O.MÖLLER, 82 ; F.EICHHOLTZ, 23). Ausserdem lässt sich aus dem Vergleich des Nur-Luminal-Versuchs mit dem Alkoholleerversuch ersehen, daß die Rückkehr der Leistung zur Norm in der gleichen Zeit erfolgt. Auch B. SIEGMUND (110) vertritt die Meinung, daß Luminal die alkoholämische Kurve nicht zu ändern vermag. Das Medikament entfalte in relativ geringer Dosierung (nämlich 0,3 g) im Verein mit mittelgroßen Alkoholmengen (etwa 1g/kg Körpergewicht) oft gefährliche Wirkungen. Bei der klinischen Untersuchung könne es selbst Rauschzustände vortäuschen, wenn vielleicht nur unerhebliche Alkoholquanten getrunken worden seien. Von einer starken synergistischen Wirkung

zwischen Alkohol und Luminal berichteten auch E.DICKSON (18), K. WAGNER und H.-J.WAGNER (131) sowie E.WEINIG und W.SCHWERD (139).

In jüngster Zeit haben G. SEIDEL und K. SOHERING (107) in Versuchen an Hunden ebenfalls keinerlei Einfluß des Luminals auf die Blutalkoholkurve feststellen können.

Ein anderes Barbitursäure-Derivat, nämlich Veronal, hat nach H. ELBEL (25) und B. MUELLER (84) den Verlauf der alkoholämischen Kurve ebenfalls nicht verändern können, wohl aber verstärkte es die lähmende und einschläfernde Wirkung des Alkohols. Auch A.TOEPKEN (120) sei hier wieder erwähnt, die im gleichen Sinne die Unwirksamkeit des Veronals nachweisen konnte. H. KEMPSKI (59), der ebenfalls berichtet, daß Veronal keine Erhöhung des Blutalkoholgehaltes bewirke, vermutet, daß bei einer Veronalvergiftung -also bei Überdosierung- ähnlich der Beobachtung von R.M.MAYER (78) bei einer Luminalintoxikation, vielleicht die Alkoholverbrennung herabgesetzt sein könne.

B.SIEGMUND (110) fand, daß auch in tiefster Evipannarkose nie eine Erhöhung reduzierender Substanzen im Blut aufgetreten sei. Desgleichen beobachtete R. SCHMIEDEBERG (106), daß bei alkoholisierten Kaninchen, die anschließend Inaktin bekamen, keine Beeinflussung des Alkoholabbaus auftrat.

G. SEIDEL und K. SOEHRING (107) konnten nach Repocal ebenfalls keine Änderung im Verlauf der Blutalkoholkurven feststellen.

Daß Alkohol und Hypnotica sich in ihrer Wirkung im Sinne eines Synergismus gegenseitig in geradezu gefährlicher Weise verstärken können, soll hier nur kurz erwähnt werden. Sogar Todesfälle durch Kombination eindeutig subletaler Dosen von Alkohol und Barbituraten sind von K. WAGNER und H.-J. WAGNER (131), von R.S.FISHER und Mitarbeitern (32), ferner von K.O. MÖLLER (83), A. HERMANN (48) sowie E. WEINIG und W. SCHWERD (139) beschrieben worden.

Das Problem der Beeinflussung des Blutalkoholabbaus durch Medikamente wurde wieder aufgegriffen von V.C.SUTHERLAND und Mitarbeitern (118). Sie machten bei chronischen Trinkern, die Megaphen bekamen, die überraschende Feststellung, daß der Alkoholgehalt im Blut 15 und 30 Minuten, aber nicht 60 Minuten nach der Alkoholaufnahme höher war als bei solchen Patienten, die kein Megaphen erhalten hatten. Um auszuschließen, daß es sich hier um Zufallsbefunde handelte, prüften D.L. TIPTON und Mitarbeiter (119) nach, ob eine Steigerung der Blutalkoholkonzentration nach vorheriger Megaphenmedikation auch im Tierexperiment zu erreichen war. Kaninchen erhielten eine Woche lang zweimal täglich 3 mg/kg Körpergewicht Megaphen subcutan injiziert. Nach oraler Gabe von Äthanol war die Alkoholkonzentration im Herzblut der Versuchstiere nach 15 und 40 Minuten höher als im Blut nicht vorbehandelter Kaninchen. Nach intravenöser Infusion der gleichen Menge Alkohol war der Effekt jedoch keinesfalls so deutlich. M. SMITH und Mitarbeiter (115) untersuchten ebenfalls die Wirkung von Megaphen auf die Blutalkoholkurve. Sie verwendeten Hunde. Dabei beobachteten sie eine Verringerung der stündlichen Blutalkoholeliminierung. In Rattenversuchen blieb das Megaphen jedoch ohne Wirkung auf die alkoholämische Kurve. Auch F. SCHLEYER und U. JANITZKI (103) beschäftigten sich mit dem Problem, ob Megaphen einen Einfluß auf die Blutalkoholverbrennung hat. Sie experimentierten mit Kaninchen und Ratten und fanden, daß die Blutalkoholkurven "wiederholte Neuanstiegszacken, Plateaus und eine allgemeine Senkungsverzögerung" aufwiesen. Daraufhin untersuchten G. SEIDEL, J. STRELLER und K. SOEHRING (108) ebenfalls Megaphen, um ihrerseits die Frage zu klären, ob dieses Arzneimittel tatsächlich einen hemmenden Einfluß auf die Blutalkoholkurve habe. Ihre Versuche an Hunden zeigten jedoch deutlich, daß eine signifikante Verlaufsänderung der Blutalkoholkurven durch Megaphen nicht erreicht werden konnte. E. OSTERHAUS und K. JOHANNISMEIER (89), die Untersuchungen über den Einfluß von Jatroneural (Trifluoperazindihydrochlorid)

auf die Resorption von Alkohol und den Blutalkoholabbau anstellten, kamen zu dem Ergebnis, daß Jatroneural bei ihren sechs Versuchspersonen keinen Einfluß auf die Blutalkoholkurve auszuüben vermochte. Es wurde lediglich beim Zusammenwirken von Alkohol und dem Medikament eine deutliche Sedierung aller Versuchspersonen gegenüber dem bloßen Alkoholversuch beobachtet.

Im Anschluß an die Versuche mit Megaphen untersuchten G. SEIDEL und K.SOEHRING (107) 40 Medikamente in Bezug auf eine mögliche Verlaufsänderung der Blutalkoholkurven bei Hunden. Sie werden nachfolgend in der Tabelle aufgeführt:

T a b e l l e 1

Medikament		Dosierung	Zeit bis zur
chemische Bezeichnung	Handelspräparat	Applikationsart	Alkoholgabe in min
<u>A. Hypnotica</u>			
Phenobarbital	Luminal	50 mg/kg, s.c.	70
Phenobarbital	Repopal	30 mg/kg, i.v.	60
<u>B. Neuroleptica</u>			
Reserpin	Serpasil	0,25 mg/9 bzw. 10,6 kg, p.o.	60
Promazin	Protactyl	3 mg/kg, s.c.	60
Chlorpromazin	Megaphen	3 mg/kg, s.c.	60
Flupromazin	Psyquil	3 mg/kg, s.c.	60
Promethazin	Atosil	3 mg/kg, s.c.	60
Mepazin	Pacatal	3 mg/kg, s.c.	60
Perazin	Taxilan	3 mg/kg, s.c.	60
Trifluoperazin	Jatroneural	3 mg/kg, s.c.	60
Fluphenazin	Omca	3 mg/kg, p.o.	60
Prothipendyl	Dominal	3 mg/kg, s.c.	60
Chlorprothixen	Taractan	3 mg/kg, p.o.	60
Clopenthixol	Ciatyl	3 mg/kg, s.c.	60

C. Thymoleptica

Imipramin	Tofranil	25 mg/10,2 bzw. 11,7 kg, p.o.	70
Opipramol	Insidon	50 mg/16,0 bzw. 19,4 kg, p.o.	60
Amitriptylin	Laroxyl	30 mg/7,4 kg, 40/9,5, p.o.	60

D. Thymeretica

Nialamid	Niamid	25 mg/11,8 kg 50/17,2, p.o.	70
----------	--------	--------------------------------	----

E. Tranquilizer

Guajakol- α -glycerin äther	Reorganin	250 mg/11,8 bzw. 12,3 kg, p.o.	60
Meprobamat	Cyrpon	200 mg/9,2 kg 200/19,2, p.o.	60
Phenprobamat	Gamaquil	400 mg/8,4 kg 400/14,2, p.o.	60
Meclizin	Bonamine	25 mg/11,8 kg 25/16,4, p.o.	70
Methaminodiazepoxid	Librium	10 mg/9 bzw. 10,3 kg, p.o.	60
Diazepam	Valium	10 mg/9,8 kg, bzw. 15 mg/14 kg, p.o.	70

F. Antiepileptica

Diphenylhydantoin	Zentropil	100 mg/12,2 bzw. 15,8 kg, p.o.	60
-------------------	-----------	-----------------------------------	----

G. Anaesthetica

Tribromäthanol	Avertin	100 mg/kg, rectal	30
----------------	---------	-------------------	----

H. Analgetica u. Antirheumatica

Azetylsalizylsäure	Aspirin	1 g/10,2 bzw. 12 kg, p.o.	70
Aminophenazon	Pyramidon	500 mg/11 bzw. 17,7 kg	60
Phenylbutazon	Butazolidin	200 mg/12,6 bzw. 17,2 kg, p.o.	70
Butylchloralhydrat	-----	250 mg/9,9 kg, 500/18,4, p.o.	80

Phenazetin	-----	500 mg/7,2 bzw. 15 kg, p.o.	60
Chloroquin	Resochin	250 mg/10,6 kg, 500 mg/18,1, p.o.	70

I. Analeptica

1-Phenyl-2-pyrrolidino- pentan-hydrochlorid + Vitamine	Katovit	10 mg/13,2 kg	60
2-Äthylamino-3-phenyl- norcamphan-hydro- chlorid + Vitamine	Reactivan	10 mg/9,5 bzw. 19,5 kg, p.o.	60
Pyridoxalhydrochlo- rid	Encephabel	3 mg/kg, s.c.	70

J. Antibiotica

Streptomycin	-----	500 mg/8,5 bzw. 14,5 kg, i.m.	60
Chloramphenicol + Vitamine	Paraxin	250 mg/9,2 kg, 500/18,8, p.o.	70

K. Sulfonamide

2-(p-Amino-benzol- sulfonamido)-4,5- dimethyl-oxazol	Sulfuno	500 mg/8 bzw. 9 kg, p.o.	60
--	---------	-----------------------------	----

L. Tuberculostatica

Isoniazid ^(a) Thioazetazone ^(b)	Nicoteben	120 mg/12 kg a 30 mg/12 kg, b p.o.	60
--	-----------	--	----

M. Cytostatica

Inproquon	Bayer E 39	10 mg/11 bzw. 13,2 kg, i.v.	30
-----------	------------	--------------------------------	----

N. Antidiabetica

Tolbutamid	Rastinon	1 g/9,3 bzw. 12,0 kg, p.o.	60
------------	----------	-------------------------------	----

+ An dieser Stelle sei Herrn Prof.Dr.med.K.SOEHRING (Hamburg) für das Entgegenkommen, seine Untersuchungsergebnisse hier mitverwerten zu können, gedankt.

Die Autoren sahen im Vergleich zu den Kontrollversuchen "in keinem Fall Kurvenverläufe, die den gekennzeichneten Streuungsbereich der Leerversuche überschreiten oder auch nur durch wesentliche Neigungsänderungen innerhalb des Bereichs auffielen".

Angeregt durch die Experimente von G. SEIDEL und K. SOEHRING (107) untersuchten H.-J. WAGNER und der Verfasser dieser Arbeit (128) 10 weitere Medikamente, die zuvor noch nicht getestet wurden, im Hinblick auf eine denkbare Beeinflussung des Verlaufs der Blutalkoholkurve. Sie sind in Tabelle 2 zusammengestellt worden.

T a b e l l e 2

Arzneimittel		Dosierung	Zeit bis zu
chemische Bezeichnung	Handelsname	Applikationswert	Alkoholgabe in Min.
<u>Analgetica</u>			
Commotional	Commotional	125 mg/kg, p.o.	70
<u>Antihistaminica</u>			
3-Methyl-9-benzyl-tetrahydro- α -carbolin	Omeril	12,5 mg/kg, p.o.	60
1-(2-Pyridyl)-1-(p-bromphenyl)-3-dimethylamino-propan	Ilvin	2,5 mg/kg, i.m.	60
N-Phenyl-N-benzyl-4-amino-1-methylpiperidin	Soventol	25 mg/kg, i.m.	60
Clemizolehydrochlorid	Allercur	5 mg/kg, i.m.	60
<u>Gefäßwirksame Substanzen</u>			
2,6-bis (diaethanol-amino)-4,8-dipiperidino-pyrimido-4,5,4-d)-pyrimidin	Persantin	6 mg/kg, p.o.	70

Antihypertonica

α -Methyl-DOPA	Presinol	125 mg/kg, p.o.	70
-----------------------	----------	-----------------	----

Neuroleptica

Chlorpromazin	Megaphen	6 mg/kg, p.o.	70
---------------	----------	---------------	----

Appetitzügler

Phenyl-tert.-butylamin	Mirapront	2,5 mg/kg, p.o.	70
------------------------	-----------	-----------------	----

Phenmetrazine	Preludin	5 mg/kg, p.o.	70
---------------	----------	---------------	----

Für diese Versuche wurden Kaninchen verwendet. Als Ergebnis konnte weder eine wesentliche Neigungsänderung im Verlauf der Blutalkoholkurven noch ein Erreichen oder Überschreiten der in den Kontrollversuchen gewonnenen höchsten bzw. niedrigsten Kurvenverläufe beobachtet werden.

Eigene Experimente :

In dieser Arbeit soll geprüft werden, ob die Stimulantien Coffein und Tradon, ferner das zur Gruppe der Weckamine gehörende Pervitin und die Hypnotica Doriden, Persedon, Medomin und Revonal in der Lage sind, den Verlauf der Blutalkoholkurve zu beeinflussen. Wie aus der Literaturbesprechung hervorgeht, sind zwar die Medikamente Coffein und Pervitin schon mit dieser Fragestellung untersucht worden, jedoch wurde der Alkohol immer peroral verabreicht. Wir wollten aber Unregelmäßigkeiten und Störfaktoren, die durch die Resorption aus dem Magen- und Darmtrakt bei peroraler Alkoholgabe auftreten können und nur schwer erfaßbar sind, ausschalten. Deshalb wählten wir die Methode, den Alkohol unter Umgehung des Verdauungskanal durch intravenöse Infusion sofort ins Blut zu bringen. Wir glaubten, daß auf diese Weise eine klarere Aussage darüber möglich ist, ob die verwendeten Medikamente nicht doch einen Einfluß auf die Alkoholyxidation haben können. Wenn sich nach oraler Alkoholgabe eine Erhöhung oder Senkung der Kurve zeigen sollte, kann man nie genau beurteilen, ob diese Wirkung des Medikaments durch Änderung der Resorptionsverhältnisse oder durch Beeinflussung der Oxydation entstanden ist. Dieser Unsicherheit traten wir mit der parenteralen Applikationsart entgegen.

Um eine sichere Aussage über die Wirkung von Arzneimitteln auf den Verlauf der Blutalkoholkurve machen zu können, sind relativ hohe Medikament- und große Alkoholdosen erforderlich. Da uns eine derartige Kombination im Versuch am Menschen wegen der vielfach beschriebenen synergetischen Wirkungen (H.-J.WAGNER, 125; K.WAGNER und H.-J.WAGNER, 131; F.LICKINT, 73 sowie E. WEINIG und W.SCHWERD 139) zu gefährlich erschien, entschlossen wir uns, für unsere Versuche Tiere, und zwar Kaninchen zu verwenden.

Gerade bei Kaninchen ist die orale Alkoholgabe für unsere Fragestellung nach E.LE BRETON (72), H.W. NEWMAN und A.G. LEHMANN (86) sowie H. ELBEL und F. SCHLEYER (30) wegen der unterschiedlichen Magenfüllung völlig sinnlos. Diese Autoren konnten zeigen, daß eine Nüchternheit, wie sie für unsere Experimente gefordert werden müsste, auch nach längerer Nahrungskarenz bei diesen Tieren nicht zu erreichen ist.

Als Versuchstiere dienten uns 31 etwa 6 Monate alte Kaninchen beiderlei Geschlechts vom Stamme Schwarze Neuseeländer. Sie hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 2,5 kg.

Vergleiche zwischen den einzelnen Kurven lassen sich unseres Erachtens nur dann anstellen, wenn alle möglichst den gleichen Gipfelwert aufweisen. Deshalb berechneten wir die Menge der alkoholischen Lösung entsprechend dem jeweiligen Körpergewicht der Tiere nach der WIDMARK'schen Formel $A = c.p.r.$, so, daß eine Blutalkoholkonzentration von 1,0 ‰ erreicht wurde, wobei der Faktor r für Kaninchen nach E. LE BRETON (72) sowie H.W. NEWMANN und A.G. LEHMAN (86) im Durchschnitt 0,8 beträgt. Das ergab für unsere Versuche eine Alkoholmenge von 0,8 g/kg Körpergewicht.

Der Versuchsablauf gestaltete sich im einzelnen wie folgt:

Ein ausgewähltes Kaninchen wurde gewogen und danach die dem Körpergewicht entsprechende Menge einer 30 g%igen alkoholischen Lösung (96 %iger Äthylalkohol in physiologischer Kochsalzlösung) wie oben angegeben, nach der Formel $A = c.p.r$ berechnet. E.M.P. WIDMARK (143) definiert r als einen Reduktionsfaktor, mit dem das Körpergewicht der Spezies multipliziert werden muß, um eine Körpermasse zu erhalten, die die gleiche Alkoholkonzentration hat wie das Blut. Da Alkohol z.B. von Fett und Knochen in geringerem Maße resorbiert wird, muß r kleiner als 1 sein. Unabhängig davon spielt nach O. GRÜNER (42) der Wassergehalt des Körpers eine Rolle, da Äthanol wasserlöslich ist und das Körperwasser das wesentlichste Lösungsmittel für Alkohol im Organismus darstellt. Die Änderungen des Wassergehaltes im

Körper sind deshalb auch für die Schwankungen der Werte für den Faktor r verantwortlich zu machen.

Das Kaninchen wurde in einen Kasten von der Kantenlänge 30 x 12 x 15 cm gesperrt. Eine klammerartige Vorrichtung, um den Hals des Tieres gelegt, fixierte den Kopf außerhalb des Käfigs. Die Infusion der alkoholischen Lösung erfolgte langsam innerhalb von 10 Minuten mit einer 10 ccm - Rekordspritze in die Randvene des einen Ohres. Im Durchschnitt wurden 6,5 ccm dieser Lösung infundiert. Fünf Minuten nach Beendigung der Äthanolininfusion wurde mit einer 2 ccm - Glasspritze mit einer 16er Kanüle aus der in der Mitte des anderen Ohres verlaufenden Arterie 1,5 ccm Blut entnommen und in ein Glasröhrchen gefüllt, das sofort mit einem Korkstopfen verschlossen wurde. Die übrigen Blutentnahmen erfolgten in gleicher Weise in Abständen von jeweils 30 Minuten über einen Zeitraum von 2 1/2 Stunden. Diese Spanne erwies sich in Vorversuchen als ausreichend, weil bis dahin ein weitgehender Abfall der Blutalkoholkurve zu verzeichnen war. Nach einer Blutentnahme bildete sich fast regelmässig an der Stelle des Einstichs in das Gefäß eine Thrombose. Bei den folgenden Entnahmen musste deshalb immer weiter zur Ohrwurzel hin punktiert werden, da im Bereich der Thrombose keine Blutentnahme mehr möglich war. Bei Einhaltung dieser Technik konnte jedoch bei jeder Punktion mühelos 1,5 ccm Blut gewonnen werden. Unsere Bedenken, daß sich der nicht unbeträchtliche Blutverlust, den die Tiere bei dem Versuch erlitten, als solcher schon auf den Verlauf der Blutalkoholkurve störend auswirken und so die Ergebnisse verfälschen könnte, erwiesen sich als unbegründet. Nach W. BECK (2) kommt es beim Kaninchen nämlich erst nach Blutverlusten von 50 ccm und mehr zu einer Erhöhung der alkoholämischen Kurve. Niedrigere Verluste bleiben dagegen ohne Einfluß. J. RAUSCHKE (99) fand experimentell zwar schon einen Kurvenanstieg, wenn er den Tieren 15 % ihres Blutvolumens entzog. Bei einem 2,5 kg schweren Kaninchen, das nach G. HOFFMANN (51) eine Gesamtblutmenge von 125 ccm hat, wäre also erst bei einem Verlust

von mindestens 18,5 ccm eine Erhöhung der Blutalkoholkonzentration zu erwarten. Wir entnahmen aber nur insgesamt 9 ccm Blut von jedem Versuchstier. Auch B. GUMBEL (45) ist der Ansicht, daß diese Menge zu gering ist, um eine Veränderung der alkoholämischen Kurve bewirken zu können. Demnach ist also nicht zu befürchten, daß unsere Versuchsergebnisse durch die Blutentnahmen verfälscht werden.

Nach Beendigung des Versuchs wurden die 6 Blutproben zentrifugiert, da die Alkoholbestimmung aus dem Serum erfolgen sollte. Anschließend kamen die gut verkorkten Glasröhrchen bis zur Bestimmung am nächsten Morgen in den Kühlschrank, wo sie bei einer Temperatur von 4°C aufbewahrt wurden.

Die Alkoholbestimmung aus jeder Blutprobe erfolgte nach der Methode von WIDMARK und zur Kontrolle nach dem ADH-Verfahren, die vorher durch längere Teilnahme an den Routineuntersuchungen des Instituts erlernt worden waren.

Seit dem Runderlaß des Reichs- und Preußischen Ministers des Inneren vom 25.9.1936, der noch heute Gültigkeit besitzt, ist die WIDMARK-Methode für alle Institute in Deutschland, die Blutalkoholbestimmungen durchführen, obligatorisch. Der Däne E.M.P. WIDMARK (141) beschrieb dieses Verfahren zum ersten Mal 1922 als mikrochemische Methode zur Bestimmung des Alkohols im Blut. Im Laufe der Zeit wurden von verschiedenen Autoren vielfache Modifikationen, die eine weitere Vereinfachung und rationellere Arbeitsweise zum Ziel hatten, angegeben (G. JUNGMICHEL, 56; R. KRIEBS, 66; G. WEYRICH, 140; K. WALCHER, 133; H. ELBEL, 28; K. HINSBERG und K. LANG, 50).

Im Prinzip besteht die WIDMARK-Methode in ihrem ersten Schritt in einer isothermen Destillation des Äthylalkohols aus dem Bluts~~erum~~ in eine Kaliumbichromatschwefelsäure-Vorlage. Durch die Schwefelsäure wird der Alkohol über Acetaldehyd zu Essigsäure oxydiert.

Im zweiten Schritt wird die zur Oxydation verbrauchte Menge an Kaliumbichromat durch Titration des restlichen Bichromats mit 0,01 n Natriumthiosulfatlösung jodometrisch bestimmt.

Im folgenden wird nach den von W. BORGMANN (6/7) aufgestellten Richtlinien verfahren:

Zuerst stellt man die erforderliche Anzahl von WIDMARK-Kölbchen auf. Dann wird in jedes Kölbchen genau 1 ccm Bichromatschwefelsäure mit einer von WIDMARK angegebenen Glasspritze eingefüllt. Anschließend wird 0,1 ml Serum in das Einsatzschälchen des Kolbens pipettiert. Nun werden die Kolben mit den Einsatzstopfen gut verschlossen (Destillation im geschlossenen System, um Verdunstungsverluste des Alkohols nach außen zu vermeiden) für zwei Stunden in einen auf 60°C angeheizten Trockenschrank gestellt. Da der Oxydationswert der Bichromatschwefelsäure mit der Zeit abnimmt, ist es erforderlich, jeden Tag den sogenannten Leerwert neu zu bestimmen. Dazu gibt man in eine Reihe von Kölbchen nur 1 ccm Schwefelsäure ohne Serum. Nach Abkühlen der Kölbchen auf Zimmertemperatur wird mit 25 ml Aqua dest. verdünnt, mit 1 ml KJ-Lösung und 3 Tropfen Stärkelösung als Indikator versetzt und dann mit 0,01 n Thiosulfatlösung bis zum Farbumschlag von blau nach farblos titriert. Man verbraucht umso weniger Natriumthiosulfat, je mehr Kaliumbichromat reduziert ist, d.h. je mehr Alkohol im Serum vorhanden war. Der Thiosulfatverbrauch jeder Bestimmung wird vom Leerwert subtrahiert. Die Differenz entspricht der Menge Bichromat, die zur Alkoholoxydation benötigt wurde. Multipliziert man die auf 100 mg Serum bezogene Differenz mit dem von WIDMARK (143) empirisch ermittelten Faktor 1,13, so erhält man als Resultat die Alkoholkonzentration in Promille.

Wir führten von jeder Blutprobe immer zwei Bestimmungen nach der WIDMARK-Methode durch. Zur Kontrolle wurden bei jeder Untersuchungsreihe drei bekannte Testalkohollösungen mitgemessen.

Ausserdem bestimmten wir jede Blutprobe auch nach dem ADH-Verfahren, das gemäß dem Erlaß des Bundesministers des Inneren vom 11.2.1957 für alle Gerichtsmedizinischen Institute in Deutschland verbindlich ist. Die ADH-Methode ist ein biochemisch-enzymatisches Verfahren, das 1951 fast gleichzeitig und unabhängig voneinander von T.BÜCHER und H. REDETZKI (9) in Hamburg und von R.K.BONNICHSEN und H. THEORELL (5) in Stockholm entwickelt wurde. Das Verfahren macht sich die Eigenschaft der Alkoholdehydrogenase (ADH; O.WARBURG, 137) zunutze, in einem geeigneten Puffersystem eine wasserstoffübertragende Reaktion zu katalysieren, bei der Äthanol zu Acetaldehyd oxydiert wird. Als Wasserstoffakzeptor dient das Co-Ferment Diphosphopyridinnucleotid (DPN): $\text{Äthanol} + \text{DPN}^+ \xrightarrow{\text{ADH}} \text{Acetaldehyd} + \text{DPNH} + \text{H}^+$.

Die im Verlauf der Reaktion entstehende hydrierte Form des DPN, das DPNH_2 , unterscheidet sich vom DPN durch seine starke spezifische Absorption im ultravioletten Anteil des Lichtspektrums (366 m μ). Die Messung erfolgt nach dem Prinzip des "optischen Tests" von O. WARBURG (136). Aus der am Photometer im entsprechenden Spektralbereich gemessenen Extinktion, die der Menge an hydriertem DPN äquivalent ist, wird auf die umgesetzte Menge an Alkohol geschlossen.

Erforderliche Reagentien:

- 1.) Aqua bidest. aus einer Quarzapparatur, um die Störung der Fermentreaktion durch Schwermetallspuren zu vermeiden.
- 2.) 3,4 %ige Perchlorsäure zur Enteiweißung des Serums: 2,9 ml Perchlorsäure -Dichte 1,67 (70 % p.A.; MERCK, Artikel-Nr. 519) werden mit Aqua bidest. auf 100 ml aufgefüllt.
- 3.) Pufferlösung:
10 g Natriumpyrophosphat (Merck, Artikel-Nr. 6591) + 2,5 g Senecarbazidhydrochlorid (als Aldehydfänger) + 0,5 g Glykokoll nach SÖRENSEN werden

nacheinander in 250 ml Aqua bidest. gelöst, mit 10 ml 2 n NaOH versetzt und mit Wasser auf 300 ml aufgefüllt ($p_H = 8,8$ bis $8,9$).

4. Diphosphopyridinnucleotid.

DPN 75 Boehringer (etwa 75%) wird in den Originalgläschen mit 2,35 ml Aqua bidest. bis zur Lösung geschüttelt.

5. Alkoholdehydrogenase (Fa. Boehringer & Söhne).

Das Präparat enthält etwa 300 mg ADH-Kristalle, suspendiert in 1 ml einer Lösung von 60 % Ammoniumsulfat mit 3 % Natriumpyrophosphat sowie Glykokoll. Die ADH-Suspension wird unverdünnt eingesetzt.

Auch hier ist immer nach der von W. BORGMANN (6,7) angegebenen Arbeitsvorschrift verfahren worden.

Bei der ADH-Methode wird 0,1 ml Kaninchenserum in 0,8 ml vorgelegte 3,4%ige Perchlorsäure pipettiert. Anschließend wird hochtourig zentrifugiert. Nun werden 0,1 ml des Überstandes in ein Inkubationsröhrchen mit 10 ml Pufferlösung, die 0,1 ml DPN-Lösung und 0,02 ml ADH-Suspension enthält, pipettiert.

Nach 70 Minuten Verweilzeit im Wasserbad bei 23°C wird in Quarzküvetten umgefüllt und bei $366\text{ m}\mu$ photometriert. Auch hier wird wie bei der WIDMARK-Methode zu jeder Untersuchungsserie eine alkoholische Lösung mit einem bekannten Promille-Wert zur Kontrolle mitbestimmt. Ausserdem wird ein Reagentienleerwert, der bis auf den Serumzusatz genau wie oben beschrieben angesetzt wird, in gleicher Weise ermittelt und von der gemessenen Extinktion der einzelnen Blutproben subtrahiert. Die Differenz zwischen gemessener Extinktion der Serumproben und dem Leerwert zeigt die wahre Extinktion des reduzierten DPN an und ist somit ein Maß für den in der Blutprobe vorhandenen Alkohol.

Die auf diese Weise ermittelten Meßergebnisse der 6 Blutproben eines Tierversuchs nach dem WIDMARK- und dem ADH-Verfahren wurden tabellarisch erfaßt.

Die Tabelle 3 zeigt die Resultate eines Alkohol-Leerversuchs:

T a b e l l e 3

Gewicht des Kaninchens : 2,4 kg

Menge der infundierten Äthanol-NaCl-Lösung: 6,4 cm³

Beginn der Alkoholinfusion : 17.00 Uhr

Ende der Alkoholinfusion : 17.10 Uhr

1. Blutentnahme :	17.15 Uhr	
2. Blutentnahme :	17.45 Uhr	
3. Blutentnahme :	18.15 Uhr	je 1,5 cm ³ Blut
4. Blutentnahme :	18.45 Uhr	
5. Blutentnahme :	19.15 Uhr	
6. Blutentnahme :	19.45 Uhr	

Blutalkoholbestimmung

	nach WIDMARK			nach der ADH-Methode		Mittelwert
	cm ³	%		Skalenteile	%	%
1. Probe :	3,10	0,99	1,02	387	1,00	1,01
	3,05	1,04				
2. Probe :	3,30	0,80		375	0,86	0,83
	3,30	0,80				
3. Probe :	3,55	0,57	0,59	349	0,56	0,58
	3,50	0,61				
4. Probe :	3,75	0,38	0,40	338	0,43	0,41
	3,70	0,42				
5. Probe :	3,85	0,28		330	0,34	0,31
	3,85	0,28				
6. Probe :	4,00	0,14	0,17	317	0,19	0,18
	3,95	0,19				

Mittlerer Leerwert : 4,15

Leerwert : 228

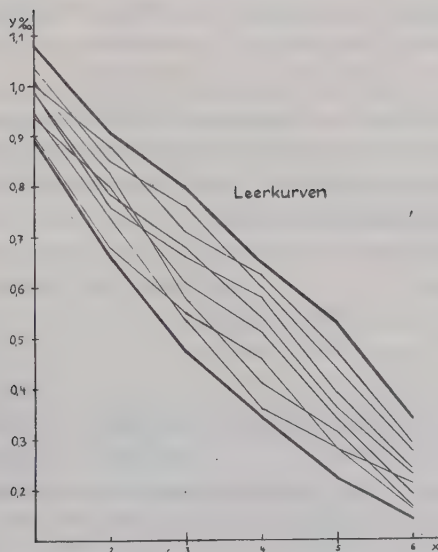
Auf der rechten Seite der Tabelle stehen die Mittelwerte, die aus den zwei WIDMARK- Bestimmungen und dem ADH- Wert jeder Probe errechnet wurden.

Wenn man diese 6 Mittelwerte eines Versuchs als Punkte in ein Koordinat. en svstem einträgt und miteinander verbindet, so erhält man die graphische Darstellung der Blutalkoholkurve für das betreffende Kaninchen.

Die Wiedergabe der Meßdaten aus den übrigen 9 Leerversuchen müssen wir uns wegen Platzmangels versagen.

Wir beschränken uns auf die Aufzeichnung der an Hand dieser Ergebnisse gewonnenen Kurven, deren Verlauf aus Abbildung 1 hervorgeht.

Abbildung 1



Vor Beginn der Versuche wurden die Kaninchen aus ihrem Stall genommen und frei laufen gelassen, um ihr Verhalten in nüchternem Zustand zu studieren. Sie hüpfen recht lebhaft im Raum umher, beschnupperten alle erreichbaren Gegenstände, fraßen vorgelegtes Futter und versuchten zu fliehen, wenn man nach ihnen griff.

Aber schon während der Äthanolinfusion wurden sie zunehmend schläfrig. Einige Minuten später lagen sie apathisch in ihrem Kasten und reagierten nur träge oder überhaupt nicht auf taktile und Lichtreize. Während dieser Zeit waren die Blutentnahmen leicht durchzuführen, weil sich die Tiere völlig ruhig verhielten. Nach ungefähr einer Stunde ließ die lähmende Wirkung des Alkohols aber sichtlich nach. Die Kaninchen wurden allmählich wieder munter. Ihr Verhalten ähnelte nun mehr und mehr dem im nüchternen Zustand. Beim Einstich mit der Kanüle zuckten sie zurück und versuchten sich durch Schütteln mit dem Kopf und Bewegungen der Ohren der für sie offenbar unangenehmen Prozedur zu entziehen. Dies traf im großen und ganzen für alle 10 Tiere zu.

Nachdem wir den Verlauf der Leerkurven ermittelt hatten, schlossen wir die Medikamentversuche an. Wir wählten dabei eine Dosierung, wie sie ungefähr der für den Menschen optimalen Tageshöchstmenge entspricht.

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die in dieser Arbeit untersuchten Medikamente:

T a b e l l e 4

Arzneimittel		Dosierung	Zeit bis zur
chemische Bezeichnung	Handelspräparat	Applika - tionsart	Alkoholgabe in Min.

Stimulantien

1,3,7-Trimethylxanthin	Coffein	100 mg/kg, s.c.	30
5-Phenylpseudohydantoin	Tradon	5 mg/kg, p.o.	70

Weckamine

1-Phenyl-2-methyl-aminopropan	Pervitin	5 mg/kg	s.c.	30
-------------------------------	----------	---------	------	----

Hypnotica

Glutethimide	Doriden	60 mg/kg	p.o.	70
Pyrithyldione	Persedon	50 mg/kg	p.o.	70
Cycloheptenyläthylbarbitursäure	Medomin	50 mg/kg	p.o.	70
Methaqualonehydrochlorid	Revonal	50 mg/kg	p.o.	70

Zuerst injizierten wir zwei Kaninchen je 100 mg/kg Körpergewicht einer 20%igen Lösung von Coffeinum natriobenzoicum subcutan. Ein drittes Tier erhielt die doppelte Menge, nämlich 200 mg/kg Coffein. natriobenzoicum ebenfalls subcutan.

30 Minuten später wurde die auf das Körpergewicht der Tiere berechnete Menge der alkoholischen Lösung in der vorher beschriebenen Weise in eine Ohrvene infundiert. Der weitere Versuchsablauf erfolgte genauso wie oben geschildert.

Bei diesen Tieren, besonders bei dem mit der zweifachen Medikamentdosis vorbehandelten Kaninchen, wurde die lähmende Wirkung des Alkohols durch das Coffein mehr oder minder deutlich aufgehoben. Die Kaninchen waren unruhig, bei dem dritten, das die doppelte Dosis erhalten hatte, konnte man ein über längere Zeit anhaltendes feines fibrilläres Zittern der Muskulatur beobachten.

In den nachstehenden Tabellen sind die Ergebnisse aus den 3 Coffein-Alkohol-Versuchen wiedergegeben:

T a b e l l e 5

1. C o f f e i n - V e r s u c h

Gewicht des Kaninchens: 2,5 kg

Menge der 30%igen Äthanol-NaCl-Lösung: 6,6 cm³

Coffein - Injektion	s.c.	: 17 ⁰⁰	1 cm ³ 2%ige Lösung
Äthanol - Infusion	Beginn:	17 ³⁰	von Coffein.natr.benzoic.
"	Ende :	17 ⁴⁰	
1. Blutentnahme	:	17 ⁴⁵	
2. "	:	18 ¹⁵	
3. "	:	18 ⁴⁵	je 1,5 cm ³ Blut
4. "	:	19 ¹⁵	
5. "	:	19 ⁴⁵	
6. "	:	20 ¹⁵	

Blutalkoholbestimmung

ach Widmark	n.d.ADH-Methode		Mittelwert
-------------	-----------------	--	------------

	%o		%o	%o
1. Probe : 3,05	0,99	386	0,99	1,00
: 3,00	1,04 ^{1,01}			
2. Probe : 3,25	0,80	367	0,77	0,79
: 3,25	0,80			
3. Probe : 3,40	0,66	356	0,64	0,65
: 3,40	0,66			
4. Probe : 3,60	0,42	338	0,44	0,45
: 3,65	0,47 ^{0,45}			
5. Probe : 3,75	0,33	326	0,30	0,33
: 3,70	0,38 ^{0,35}			
6. Probe : 3,85	0,24	319	0,21	0,22
: 3,85	0,24			

Leerwert : 4,10

Leerwert: 226

Im folgenden wird zu jedem Versuch die Gleichung der Regressionsgeraden aufgestellt:

1.Coffeinversuch

$$y = b x + a$$

$$= - 0,00521 x + 0,99013$$

$$y_{10} = 0,99013 - 0,0521 = 0,94$$

$$y_{100} = 0,99013 - 0,521 = 0,46$$

T a b e l l e 6

2.Coffeinversuch

Gewicht des Kaninchens : 2,250 kg

Coffein - Injektion 17⁰⁰ 1 cm³ Coffein.natr.benz.20%ig

Alkohol - Infusion Beginn:17³⁰ 6,0 cm³ Äthanol-NaCl-Lösung
" " Ende :17⁴⁰ 30%ig

1. Blutentnahme	:17 ⁴⁵	
2. "	:18 ¹⁵	
3. "	:18 ⁴⁵	
4. "	:19 ¹⁵	je 1,5 cm ³ Blut
5. "	:19 ⁴⁵	
6. "	:20 ¹⁵	

Blutalkoholbestimmung

1. Probe	2,95	1,04	385	0,98	1,01
	2,95	1,04			
2. Probe	3,25	0,76	0,78	363	0,72
	3,20	0,80			0,75
3. Probe	3,40	0,61	0,64	354	0,62
	3,35	0,66			0,63
4. Probe	3,45	0,57	0,55	346	0,52
	3,50	0,52			0,53
5. Probe	3,60	0,42		338	0,43
	3,60	0,42			0,42
6. Probe	3,80	0,24		324	0,27
	3,85	0,19	0,21		0,24

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$y = b x + a$$

$$= 0,00470 x + 0,97266$$

$$y_{10} = 0,97266 - 0,0470 = 0,93$$

$$y_{100} = 0,97266 - 0,470 = 0,50$$

T a b e l l e 7

3. Coffein - Versuch

Gewicht des Tieres : 2,6 kg

Coffein - Injektion s.c. :	17 ⁰⁰	2 cm ³ Coff.natr.benz.20 %
Alkohol - Infusion Beginn:	17 ³⁰	6,9 cm ³ Athanol-NaCl
" " Ende :	17 ⁴⁰	
1. Blutentnahme :	17 ⁴⁵	
2. Blutentnahme :	18 ¹⁵	
3. Blutentnahme :	18 ⁴⁵	1,5 cm ³ Blut
4. Blutentnahme :	19 ¹⁵	
5. Blutentnahme :	19 ⁴⁵	
6. Blutentnahme :	20 ¹⁵	

Blutalkoholbestimmung

1. Probe	2,90	1,08	389	1,02	1,03
	3,00	0,99	1,04		
2. Probe	3,15	0,85	371	0,81	0,82
	3,20	0,80	0,82		
3. Probe	3,35	0,66	361	0,70	0,69
	3,30	0,71	0,68		
4. Probe	3,50	0,52	345	0,51	0,52
	3,50	0,52			

5. Probe	3,60	0,42	334	0,39	0,40
	3,60	0,42			
6. Probe	3,80	0,24	315	0,17	0,19
	3,85	0,19	0,21		

L 4,05

L 228

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$y = b x + a$$

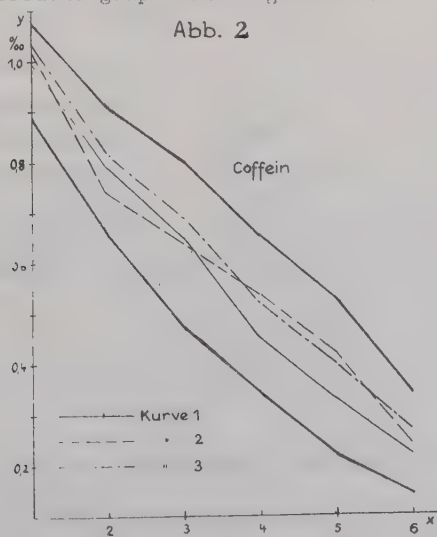
$$= 0,00536 x + 1,03713$$

$$y_{10} = 1,03713 - 0,0536 = 0,98$$

$$y_{100} = 1,03713 - 0,536 = 0,51$$

Obwohl im dritten Versuch die doppelte Menge an Coffein gegeben wurde, haben wir die daraus resultierenden Werte in die weiter unten durchgeführten statistischen Berechnungen mit einbezogen.

In folgender Abbildung sind die sich aus den Mittelwerten der Tabellen 5, 6 und 7 ergebenden Kurvenverläufe der 3 Coffeinversuche graphisch dargestellt:



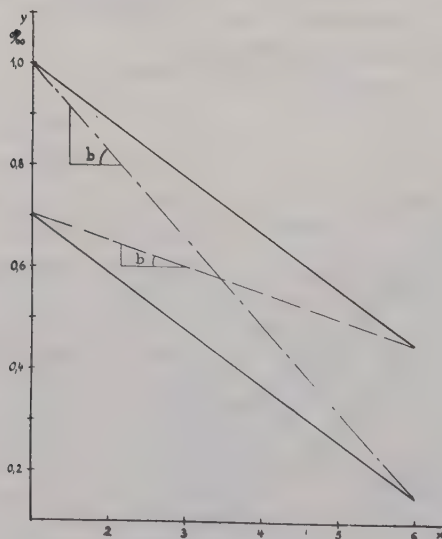
Wir haben uns in dieser Arbeit die Aufgabe gestellt zu prüfen, ob der Verlauf der Blutalkoholkurve bei unseren Kaninchen durch Coffein beeinflusst wird. Dies glaubten wir am klarsten dadurch veranschaulichen zu können, daß wir die in den Vorversuchen erhaltene höchste und niedrigste Leerkurve zusätzlich mit in die Abbildung aufnahmen.

Wir wollen dieses Schema im folgenden beibehalten.

Die Abbildung 2 läßt erkennen, daß die drei Coffein-Alkohol-Kurven innerhalb des grössten Streubereiches der Leerkurven liegen. Wir sind uns vollauf bewusst, daß diese Methode, den Verlauf der Medikamentkurven in die extremsten Leerkurven einzuzeichnen und dann zu sagen: die Medikamentkurven überschreiten nicht die Leerkurven, daß heisst, daß das Medikament nicht den Verlauf der Blutalkoholkurve beeinflusst, nicht einer statistischen Überprüfung gleichzusetzen ist.

Das soll an folgendem überspitzten theoretischen Beispiel erläutert werden:

Abbildung 3



In Abbildung 3 sind die höchste und niedrigste Kontrollkurve dick ausgezogen dargestellt. Gestrichelt gezeichnet sind die konstruierten Verläufe von zwei Medikamentkurven, die auch innerhalb der extremsten Leerkurven liegen. Man sieht aber deutlich, daß sich die Ausscheidungs- geschwindigkeit dieser Kurven erheblich voneinander unter- scheidet, obwohl die Leerkurven nicht überschritten werden.

Als nächstes Medikament prüften wir Tradon^(R), das wie Coffein zur Gruppe der Stimulantien gerechnet werden kann.

Drei Kaninchen bekamen 70 Minuten vor Beginn der Alkohol- infusion je 5 mg/kg Körpergewicht Tradon^(R) peroral ver- abreicht. Den Tieren wurde ein Knebel ins Maul geschoben, mit dessen Hilfe die sichere Applikation des Medikaments erreicht werden konnte. Der weitere Versuchsablauf er- folgte genau nach dem früher beschriebenen Schema.

Die bei diesen Versuchen mittels der WIDMARK- und der ADH-Methode erhaltenen Daten werden nachfolgend wieder tabellarisch dargestellt:

T a b e l l e 8

Gewicht des Kaninchens : 2,4 kg

10 mg Tradon^(R) p.o. 16⁵⁰

6,4 cm³ Äthanol-NaCl i.v. 18⁰⁰

Ende der Infusion 18¹⁰

1. Blutentnahme 18¹⁵

2. Blutentnahme 18⁴⁵

3. Blutentnahme 19¹⁵

4. Blutentnahme 19⁴⁵

5. Blutentnahme 20¹⁵

6. Blutentnahme 20⁴⁵

Blutalkoholbestimmung

	nach WIDMARK		nach der ADH-Methode		Mittelwert
	‰		‰		
1. Probe	2,90	1,04	393	1,07	1,05
	2,90	1,04			
2. Probe	3,10	0,85	377	0,86	0,84
	3,20	0,76			
		0,81			
3. Probe	3,30	0,66	351	0,65	0,66
	3,30	0,66			
4. Probe	3,40	0,52	338	0,47	0,51
	3,45	0,57			
		0,55			
5. Probe	3,65	0,28	321	0,24	0,27
	3,70	0,33			
		0,30			
6. Probe	3,80	0,19	317	0,19	0,20
	3,75	0,24			
		0,21			
	L 4,00		L 226		

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$y = b x + a$$

$$= 0,00586 x + 1,05546$$

$$y_{10} = 1,05546 - 0,0586 = 0,99$$

$$y_{100} = 1,05546 - 0,586 = 0,47$$

T a b e l l e 9

2. Tradon^(R)- Versuch

Gewicht des Kaninchens : 2,8 kg

Menge der infundierten alkoholischen Lösung: 7,4 cm³

Der weitere Versuchsablauf gestaltete sich wie oben.

Hier folgen die WIDMARK- und ADH- Werte:

1.	3,10	0,90	381	0,93	0,93
	3,05	0,94 ^{0,92}			
2.	3,20	0,76	371	0,81	0,79
	3,15	0,80 ^{0,78}			
3.	3,40	0,57	355	0,63	0,61
	3,35	0,61 ^{0,59}			
4.	3,45	0,52	349	0,56	0,54
	3,45	0,52			
5.	3,70	0,28	331	0,36	0,34
	3,60	0,38 ^{0,33}			
6.	3,80	0,19	315	0,17	0,18
	3,80	0,19			

L 4,00

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$\begin{aligned}
 y &= b x + a \\
 &= - 0,00492 + 0,95860 \\
 y_{10} &= 0,95860 - 0,0492 = 0,91 \\
 y_{100} &= 0,95860 - 0,492 = 0,46
 \end{aligned}$$

T a b e l l e 10

3. Tradon^(R) - Versuch

Gewicht des Kaninchens : 2,3 kg

Menge der alkoholischen Lösung : 6,1 cm³

Blutalkoholbestimmung

	nach WIDMARK	nach der ADH-Methode	Mittelwert
	%	%	%
1.	3,05	385	0,97
	3,00	0,98	
	0,94		
	0,99 ^{0,96}		

2.	3,25	0,76	373	0,84	0,80
	3,25	0,76			
3.	3,30	0,71	367	0,77	0,73
	3,35	0,66 ^{0,69}			
4.	3,45	0,57	353	0,60	0,59
	3,45	0,57			
5.	3,75	0,28	338	0,41	0,37
	3,65	0,38 ^{0,33}			
6.	3,80	0,24	325	0,29	0,24
	3,85	0,19 ^{0,21}			

L 4,05

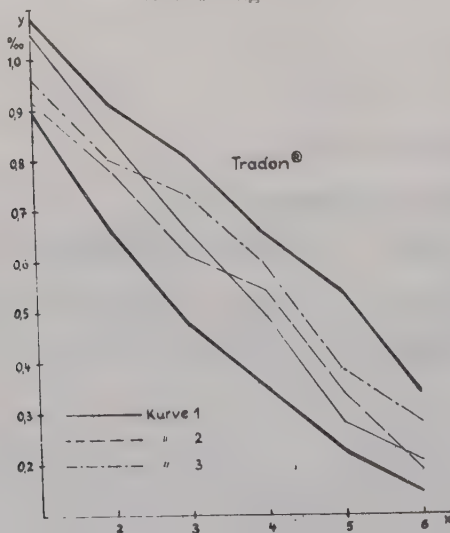
L 226

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$\begin{aligned}
 y &= b x + a \\
 &= - 0,00471 x + 0,99846 \\
 y_{10} &= 0,99846 - 0,0471 = 0,96 \\
 y_{100} &= 0,99846 - 0,471 = 0,52
 \end{aligned}$$

Abbildung 4 zeigt die sich aus den obigen Tabellen 8,9 und 10 ergebenden Tradon^(R)-Alkoholkurven nebst den beiden extremsten Leerkurven:

Abbildung 4



Auch nach Vorbehandlung der Tiere mit Tradon^(R) zeigen ihre Blutalkoholkurven keine Tendenz, von dem Verlauf der Leerkurven abzuweichen.

Sodann untersuchten wir, ob das zur Gruppe der Weckamine gehörende Medikament Pervitin^(R) bei Kaninchen eine Wirkung auf den Verlauf der Blutalkoholkurve auszuüben vermag.

Es wurden wieder drei Tiere ausgewählt, die 30 Minuten vor der Alkoholinfusion je 5 mg/kg Körpergewicht Pervitin^(R) subcutan injiziert bekamen. Die Äthanolinfusion und die Blutentnahmen erfolgten nach obigem Schema.

Wir glaubten, eine deutliche Änderung im Verhalten der Tiere wahrgenommen zu haben. Von der sedierenden Wirkung des Alkohols war nichts zu bemerken. Die Tiere waren im Gegenteil hellwach und sehr unruhig. Sie versuchten, sich den Manipulationen an ihren Ohren durch Ausweichbewegungen mit dem Kopf zu entziehen. Bei zwei Tieren ließ sich ein fibrilläres Zittern besonders im Bereich der Rückenmuskulatur beobachten.

Die Tabellen 11, 12 und 13 zeigen die Blutalkoholwerte der drei mit Pervitin^(R) vorbehandelten Kaninchen.

Tabelle 11 1. Pervitin^(R)-Versuch

Gewicht des Tieres : 2,4 kg

15 mg Pervitin s.c.

30 Minuten später 6,4 cm³ Äthanol-NaCl-Lösung i.v.

Die Blutentnahmen erfolgten wie früher beschrieben.

Blutalkoholbestimmung

	nach WIDMARK ‰	nach der ADH-Methode ‰	Mittelwert ‰
1.	3,10 3,05	0,90 0,94	0,92
2.	3,20 3,20	0,80 0,80	0,81
3.	3,30 3,25	0,71 0,76	0,74

4.	3,50	0,52	344	0,50	0,53
	3,45	0,57 ^{0,55}			
5.	3,55	0,47	336	0,41	0,43
	3,60	0,42 ^{0,45}			
6.	3,80	0,24	320	0,22	0,23
	3,80	0,24			

L 4,05

L 226

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$\begin{aligned}
 y &= b x + a \\
 &= - 0,00457 x + 0,97560 \\
 y_{10} &= 0,97560 - 0,0457 = 0,93 \\
 y_{100} &= 0,97560 - 0,457 = 0,51
 \end{aligned}$$

T a b e l l e 12

2. Pervitin^(R) - Versuch

Gewicht des Kaninchens : 2,6 kg

15 mg Pervitin s.c.

nach 30 Minuten : 6,9 cm³ alkoholische Lösung i.v.

Der weitere Versuchsablauf erfolgte nach dem geschilderten feststehenden Schema.

Blutalkoholbestimmung

nach Widmark		nach der ADH-Methode		Mittelwert
ccm	‰	Skalateile	‰	‰
1. 2,95	0,99	385	0,98	0,99
2,95	0,99			
2. 3,10	0,85	370	0,80	0,81
3,10	0,80 ^{0,82}			
3. 3,25	0,71	361	0,70	0,72
3,20	0,76 ^{0,74}			
4. 3,35	0,61	355	0,63	0,62
3,35	0,61			

5.	3,45	0,47	343	0,49	0,49
	3,50	0,52 ^{0,50}			
6.	3,70	0,28	322	0,25	0,25
	3,75	0,24 ^{0,26}			

L 4,00

L 230

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$\begin{aligned}
 y &= b x + a \\
 &= - 0,00456 x + 1,01650 \\
 y_{10} &= 1,01650 - 0,0456 = 0,97 \\
 y_{100} &= 1,01650 - 0,456 = 0,56
 \end{aligned}$$

T a b e l l e 13

3. Pervitin^(R) - Versuch

Blutalkoholbestimmung

	nach WIDMARK		nach der ADH-Methode		Mittelwert
	%		%		%
1.	3,00	0,99	381	0,94	0,96
	3,05	0,94 ^{0,97}			
2.	3,20	0,80	366	0,75	0,76
	3,25	0,76 ^{0,78}			
3.	3,35	0,66	357	0,65	0,67
	3,30	0,71 ^{0,69}			
4.	3,45	0,57	349	0,56	0,57
	3,40	0,61 ^{0,59}			
5.	3,60	0,42	335	0,40	0,41
	3,60	0,42			
6.	3,80	0,24	318	0,20	0,20
	3,85	0,19 ^{0,21}			

~~222~~ L 4,05

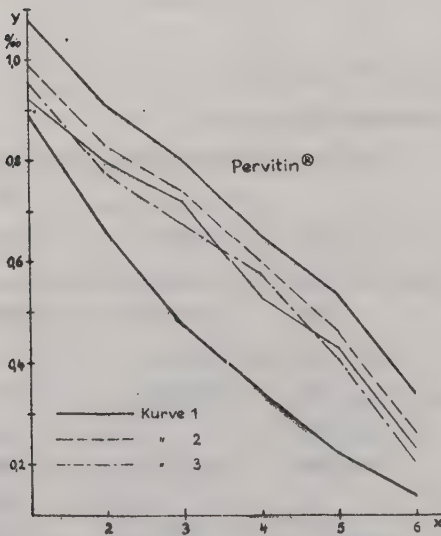
L 223

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$\begin{aligned}y &= b x + a \\&= - 0,00465 x + 0,9670 \\y_{10} &= 0,9670 - 0,0465 = 0,92 \\y_{100} &= 0,9670 - 0,465 = 0,50\end{aligned}$$

Die Abbildung 5 zeigt den Kurvenverlauf der Pervitin^(R)-Alkohol - Versuche. Ebenso sind wieder die extremsten Leerkurven eingezeichnet.

Abbildung 5



Auch hier ist zu erkennen, daß die Blutalkoholkurven nach vorheriger Pervitinmedikation im Bereich der grössten Streuung der Leerkurven liegen.

Danach untersuchten wir den Einfluß der Hypnotica Doriden^(R), Persedon^(R), Medomin^(R) und Revonal^(R).

Unseres Wissens sind diese Medikamente bisher noch nicht mit dieser Fragestellung getestet worden.

Auch jetzt prüften wir jedes Medikament wieder an drei Kaninchen. Alle vier Pharmaka wurden 70 Minuten vor Beginn der Alkoholinfusion mit Hilfe eines Knebels peroral verabreicht. Die Dosierung pro kg Körpergewicht ist aus den folgenden Tabellen zu ersehen:

T a b e l l e 14

Meßergebnisse für Doriden:

1. Doriden - Versuch

Gewicht des Kaninchens : 2,2 kg

130 mg Doriden p.o. (60 mg/kg Körpergewicht)

Nach 70 Minuten: 5,9 cm³ alkoholische Lösung 30%ig.

Blutalkoholbestimmung

	nach WIDMARK ‰		nach der ADH-Methode ‰	Mittelwert ‰
1. 3,00	0,99	389	1,02	1,00
3,00	0,99			
2. 3,20	0,80	367	0,77	0,78
3,25	0,76 ^{0,78}			
3. 3,35	0,61	360	0,68	0,65
3,40	0,66 ^{0,63}			
4. 3,55	0,47	346	0,52	0,51
3,50	0,52 ^{0,50}			
5. 3,60	0,42	343	0,48	0,46
3,60	0,42			
6. 3,75	0,28	330	0,32	0,30
3,75	0,28			

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$\begin{aligned}
 y &= b x + a \\
 &= - 0,00423 x + 0,96006 \\
 y_{10} &= 0,96006 - 0,0423 = 0,92 \\
 y_{100} &= 0,96006 - 0,423 = 0,53
 \end{aligned}$$

Tabelle 15

2. Doriden - Versuch

Gewicht des Tieres : 2,4 kg

140 mg Doriden p.o. 70 Minuten vor

Alkoholinfusion : 6,4 cm³ i.v.

Blutalkoholbestimmung

	nach Widmark	nach dem ADH-Verfahren	Mittelwert
	‰	‰	‰
1.	2,95 1,04 2,90 1,08 ^{1,06}	391 1,05	1,06
2.	3,20 0,80 3,15 0,85 ^{0,82}	369 0,79	0,80
3.	3,30 0,71 3,30 0,71	364 0,73	0,72
4.	3,45 0,57 3,50 0,52 ^{0,55}	349 0,56	0,55
5.	3,60 0,42 3,60 0,42	331 0,36	0,39
6.	3,80 0,24 3,80 0,24	324 0,28	0,26

L 4,05

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$\begin{aligned}
 y &= b x + a \\
 &= - 0,00507 x + 1,04060 \\
 y_{10} &= 1,04060 - 0,0507 = 0,99 \\
 y_{100} &= 1,0406 - 0,507 = 0,53
 \end{aligned}$$

T a b e l l e 16

3.Doriden - Versuch

Blutalkoholbestimmung

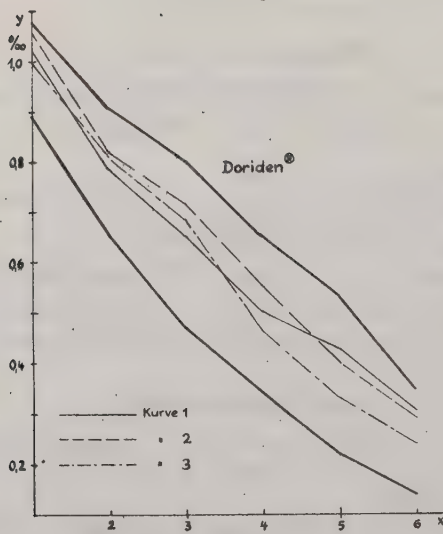
	nach Widmark		nach der ADH-Methode		Mittelwert
		%		%	%
1.	3,00	0,99	385	0,98	1,00
	2,95	1,04 ^{1,02}			
2.	3,20	0,80	372	0,82	0,81
	3,20	0,80			
3.	3,35	0,66	353	0,60	0,64
	3,30	0,71 ^{0,68}			
4.	3,55	0,47	343	0,48	0,47
	3,55	0,47			
5.	3,70	0,33	331	0,36	0,33
	3,75	0,28 ^{0,30}			
6.	3,80	0,24	320	0,22	0,23
	3,80	0,24			

L 4,05

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$\begin{aligned}
 y &= b x + a \\
 &= - 0,00507 x + 0,97726 \\
 y_{10} &= 0,97726 - 0,0507 = 0,93 \\
 y_{100} &= 0,97726 - 0,507 = 0,47
 \end{aligned}$$

Abbildung 6



Die Abbildung 6 zeigt den Verlauf der Blutalkoholkurven der drei mit Doriden vorbehandelten Kaninchen. Aus der Abbildung geht klar hervor, daß sie innerhalb des Streubereichs der Leerkurven liegen.

Das Hypnoticum Persedon^(R) wurde auch drei Kaninchen in der aus den Tabellen 17,18 und 19 ersichtlichen Dosierung 70 Minuten vor der intravenösen Alkoholgabe peroral verabreicht.

Tabelle 17

1. Persedon - Versuch

Gewicht des Kaninchens : 2,7 kg

50 mg/kg Körpergewicht Persedon p.o.

70 Minuten später 7,2 cm³ alkoholische Lösung i.v.

Die Blutentnahmen erfolgten wie gewohnt.

Blutalkoholbestimmung

	nach Widmark		nach der ADH-Methode		Mittelwert
	‰		‰		‰
1.	3,10	0,94	382	0,95	0,94
	3,15	0,90 ^{0,92}			
2.	3,25	0,76	361	0,70	0,74
	3,30	0,80 ^{0,78}			
3.	3,55	0,57	346	0,52	0,53
	3,50	0,52 ^{0,55}			
4.	3,75	0,33	333	0,38	0,35
	3,75	0,33			
5.	3,80	0,28	327	0,31	0,29
	3,80	0,28			
6.	3,85	0,24	317	0,19	0,20
	3,90	0,19 ^{0,21}			
	L 4,10				

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$y = b x + a$$

$$= - 0,00310 x + 0,74633$$

$$y_{10} = 0,74633 - 0,0310 = 0,72$$

$$y_{100} = 0,74633 - 0,310 = 0,43$$

T a b e l l e 18

2. Persedon - Versuch

Gewicht des Tieres : 2,3 kg

50 mg/kg Körpergewicht Persedon

70 Minuten danach 6,2 cm³ alkoholische Lösung i.v.

Blutalkoholbestimmung

	nach WIDMARK		nach der ADH-Methode		Mittelwert
	‰		‰		‰
1.	3,10	0,99	382	0,96	0,98
	3,10	0,99			

		0,76	371	0,81	0,79
	35	0,76			
3.	3,40	0,71	364	0,73	0,71
	3,45	0,66 ^{0,69}			
4.	3,60	0,52	351	0,58	0,55
	3,60	0,52			
5.	3,70	0,42	337	0,42	0,43
	3,65	0,47 ^{0,45}			
6.	3,90	0,24	319	0,21	0,22
	3,90	0,24			
	L 4,15				

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$y = b x + a$$

$$y = 0,00472 x + 0,99430$$

$$y_{10} = 0,99430 - 0,0472 = 0,95$$

$$y_{100} = 0,99430 - 0,472 = 0,52$$

T a b e l l e 19

3. Persedon - Versuch

Gewicht des Kaninchens : 3,0 kg

Menge der infundierten Äthanol-NaCl-Lösung: 8,0 cm³

Blutalkoholbestimmung

	nach WIDMARK		nach der ADH-Methode		Mittelwert
		%		%	%
1.	3,00	1,04	387	1,00	1,01
	3,05	0,99 ^{1,02}			
2.	3,25	0,80	373	0,84	0,81
	3,25	0,80			
3.	3,40	0,61	356	0,64	0,66
	3,30	0,71 ^{0,67}			

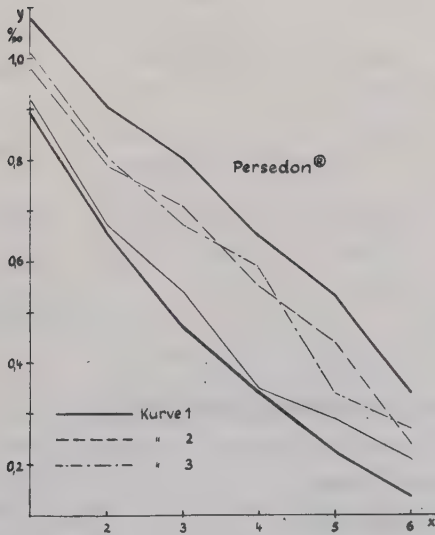
4.	3,55	0,52	360	0,68	0,59
	3,60	0,47 ^{0,50}			
5.	3,75	0,33	332	0,37	0,34
	3,75	0,33			
6.	3,80	0,24	325	0,28	0,27
	3,85	0,28 ^{0,26}			

L 4,10

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$\begin{aligned}
 y &= b x + a \\
 &= - 0,00492 x + 1,00770 \\
 y_{10} &= 1,0077 - 0,0493 = 0,95 \\
 y_{100} &= 1,0077 - 0,493 = 0,51
 \end{aligned}$$

Abbildung 7



Hier sind die mit Hilfe der Mittelwerte der 3 Medikament-
versuche aufgestellten Persedon- Alkohol - Kurven wieder-
gegeben. Ausserdem wurden erneut die extremsten Verläufe
der Leerkurven mit eingezeichnet.

Das Medikament Medomin^(R) wurde gleichfalls an drei Kaninchen
geprüft. Wir verabreichten dieses Hypnoticum auch in einer
Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht, und zwar peroral mit
Hilfes eines Kenebels. Die Alkoholinfusion wurde 70 Minuten
später eingeleitet.

T a b e l l e 20 gibt die Meßergebnisse des 1. Medomin^(R) -
Versuchs wider.

Blutalkoholbestimmung					
	nach WIDMARK		nach der ADH-Methode		Mittelwert
	‰		‰		‰
1.	3,00	1,04	381	0,98	1,00
	3,05	0,99 ^{1,01}			
2.	3,30	0,76	370	0,80	0,78
	3,30	0,76			
3.	3,40	0,66	354	0,64	0,64
	3,45	0,61 ^{0,64}			
4.	3,55	0,52	351	0,58	0,55
	3,55	0,52			
5.	3,70	0,38	339	0,44	0,42
	3,65	0,42 ^{0,40}			
6.	3,80	0,28	319	0,21	0,23
	3,85	0,24 ^{0,26}			

L 4,10

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$y = b x + a$$

$$= - 0,00473 x + 0,98340$$

$$y_{10} = 0,9834 - 0,0473 = 0,94$$

$$y_{100} = 0,9834 - 0,473 = 0,51$$

T a b e l l e 21

2. Medomin^(R) - Versuch

Blutalkoholbestimmung

	nach WIDMARK		nach der ADH-Methode		Mittelwert
	‰		‰		‰
1.	3,00	0,99	387	1,00	1,00
	3,00	0,99			
2.	3,20	0,80	372	0,84	0,81
	3,25	0,76 ^{0,78}			
3.	3,45	0,57	350	0,57	0,56
	3,50	0,52 ^{0,55}			
4.	3,60	0,42	342	0,48	0,45
	3,60	0,42			
5.	3,75	0,28	328	0,31	0,30
	3,70	0,33 ^{0,30}			
6.	3,85	0,19	319	0,21	0,19
	3,90	0,14 ^{0,17}			
	L 4,05				

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$\begin{aligned}
 y &= b x + a \\
 &= - 0,00531 x + 0,98146 \\
 y_{10} &= 0,98146 - 0,0531 = 0,93 \\
 y_{100} &= 0,98146 - 0,531 = 0,45
 \end{aligned}$$

T a b e l l e 22

3. Medomin^(R) - Versuch

Blutalkoholbestimmung

	nach WIDMARK		nach der ADH-Methode		Mittelwert
	‰		‰		‰
1.	2,90	1,04	390	1,03	1,03
	2,90	1,04			

2.	3,25	0,71	367	0,77	0,75
	3,20	0,76 ^{0,73}			
3.	3,35	0,61	354	0,62	0,61
	3,35	0,61			
4.	3,45	0,52	349	0,55	0,52
	3,50	0,47 ^{0,49}			
5.	3,65	0,33	336	0,40	0,36
	3,65	0,33			
6.	3,85	0,14	317	0,19	0,17
	3,85	0,14			
	L 4,00				

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$y = b x + a$$

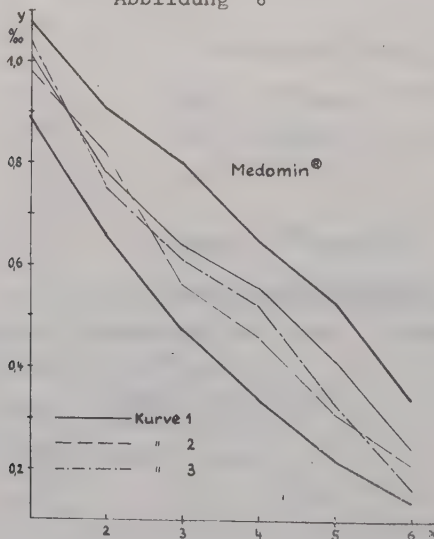
$$\hat{=} - 0,00371 x + 0,87180$$

$$y_{10} = 0,87180 - 0,0371 = 0,84$$

$$y_{100} = 0,87180 - 0,371 = 0,50$$

Abbildung 8 bringt die Medomin^(R) - Alkoholkurven, ausserdem sind die höchste und niedrigste Leerkurve zum Vergleich mit angegeben:

Abbildung 8



Das letzte Medikament, das wir in den Untersuchungs-
gang miteinbezogen haben, war das Hypnoticum Revonal^(R).
Auch hier wurde das gleiche Schema beibehalten.
Drei Kaninchen erhielten 50 mg/kg Revonal per^{os} 70 Min.
vor Beginn der Äthanolinfusion. Wir punktierten bei
jedem Tier sechsmal 1,5 ccm Blut aus der Ohrarterie
und bestimmten den Blutalkoholgehalt in der erwähnten
Weise.

T a b e l l e 23 bringt die Meßergebnisse des 1.Revo-
nal- Versuches:

1.	3,05	0,94	388	1,01	0,98
	3,00	0,99 ^{0,96}			
2.	3,25	0,76	370	0,80	0,80
	3,15	0,85 ^{0,80}			
3.	3,30	0,71	362	0,71	0,70
	3,35	0,66 ^{0,68}			
4.	3,55	0,47	347	0,53	0,51
	3,50	0,52 ^{0,50}			
5.	3,65	0,38	333	0,38	0,40
	3,55	0,47 ^{0,42}			
6.	3,75	0,28	328	0,31	0,28
	3,80	0,24 ^{0,26}			
	L 4,05				

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$\begin{aligned}
 y &= b x + a \\
 &= - 0,00460 x + 0,98133 \\
 y_{10} &= 0,98133 - 0,0460 = 0,94 \\
 y_{100} &= 0,98133 - 0,460 = 0,52
 \end{aligned}$$

T a b e l l e 24

2. Revonal^(R) - Versuch

1.	2,95 3,00	0,90 0,94 ^{0,92}	378	0,90	0,91
2.	3,15 3,15	0,76 0,76	366	0,75	0,75
3.	3,25 3,35	0,66 0,57 ^{0,62}	352	0,59	0,60
4.	3,40 3,40	0,52 0,52	350	0,57	0,55
5.	3,50 3,55	0,33 0,38 ^{0,36}	330	0,34	0,35
6.	3,70 3,75	0,19 0,24 ^{0,21}	330	0,34	0,35

L 3,95

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$y = b x + a$$

$$= - 0,00441 x + 0,92946$$

$$y_{10} = 0,92946 - 0,0441 = 0,89$$

$$y_{100} = 0,92946 - 0,441 = 0,49$$

T a b e l l e 25

3. Revonal[®]-Versuch:

1.	2,95 2,85	0,94 1,04 ^{0,99}	390	1,03	1,01
2.	3,10 3,10	0,80 0,80	374	0,84	0,82
3.	3,25 3,30	0,61 0,66 ^{0,63}	356	0,64	0,63
4.	3,45 3,50	0,47 0,42 ^{0,45}	345	0,50	0,47
5.	3,55 3,55	0,38 0,38	339	0,44	0,41
6.	3,65 3,70	0,28 0,24 ^{0,26}	324	0,29	0,27

L 3,95

Gleichung der Regressionsgeraden:

$$y = b x + a$$

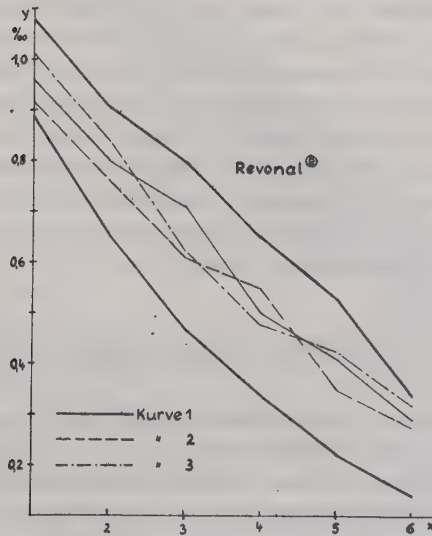
$$= - 0,00460 x + 0,98466$$

$$y_{10} = 0,98466 - 0,0460 = 0,93$$

$$y_{100} = 0,98466 - 0,460 = 0,52$$

Nachfolgend werden die sich aus den Mittelwerten der 3 Versuche ergebenden Blutalkoholkurven aufgezeichnet.

Abbildung 9



Auch hier ist zu erkennen, daß die Revonal^(R) - Alkohol-Kurven innerhalb des Streubereiches der Kontrollkurven liegen.

Das Verhalten der Tiere nach Verabfolgung der Hypnotica kann summarisch abgehandelt werden:

Die Alkoholwirkung wurde durch die Schlafmittel verstärkt. Die Tiere waren völlig ruhig; sie wirkten apathisch und indolent bei den Punctionen, die leicht auszuführen waren, weil sich die Kaninchen während der ganzen Versuchsdauer nicht im mindesten sträubten, sondern alles ohne Abwehrreaktionen über sich ergehen ließen.

Nach Versuchsende wurden sie aus ihrem Kasten genommen und freigelassen. Sie bewegten sich aber nicht von der Stelle und ließen sich ruhig greifen, ohne den geringsten Fluchtversuch zu unternehmen. Sie lagen regungslos auf dem Boden und waren auch nach mehreren Stunden noch nicht zum Fressen zu bewegen. Vorgelegtes Futter ließen sie ganz unbeachtet. Im Gegensatz dazu zeigten die nur mit Alkohol und die mit Alkohol und Stimulantien behandelten Tiere bei Versuchsende ein Verhalten wie nüchterne Kaninchen. Sie hüpfen umher und fraßen begierig das hingelegte Futter.

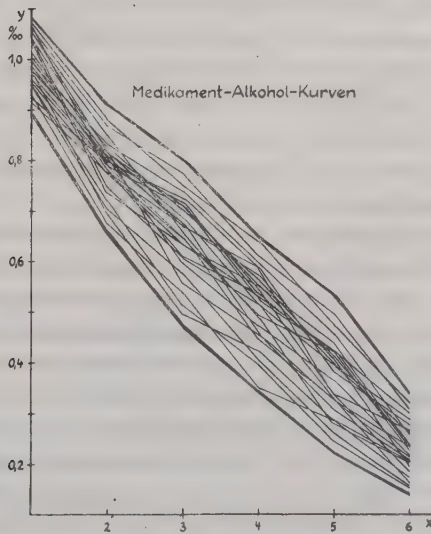
Gesamtergebnisse und statistische Berechnungen

Trotz der nach intravenöser Alkoholgabe relativ geringen Streuung im Verlauf der Blutalkoholkurven bei den zehn Kontrolltieren (vgl. Abbildung 1) kam es nach vorausgegangener Arzneimittelgabe mit nachfolgender Alkoholbelastung zu keinen auffallenden Veränderungen der Kurvenneigung. Sämtliche Kurven der Medikamentversuche liegen innerhalb der grössten Streuung im Kurvenverlauf bei den Kontrolltieren (vgl. Abbildung 1o).

Die dick ausgezogenen Linien bei Abbildung 1o zeigen den Verlauf der am weitesten auseinanderliegenden Blutalkoholkurven der Kontrollversuche.

Dünn gezeichnet sind die Verläufe aller Medikament - Alkohol-Kurven. Sämtliche Kurven aus diesen Versuchsreihen liegen innerhalb der Streuung, die sich aus den Kontrollversuchen ergibt.

Abbildung 10



Die experimentell gewonnenen Befunde lassen sich statistisch berechnen. Die adäquate Methode hierfür ist die Regressionsanalyse. Sie beantwortet die Frage, ob zwischen den Variablen x , das sind in unserem Falle die bei jedem Versuchskaninchen konstanten Blutentnahmezeiten 5,35,65,95,125 und 155 Minuten nach Beendigung der Alkoholinfusion, und y , das sind die zu den obigen Entnahmezeiten gemessenen Blutalkoholkonzentrationen, eine Abhängigkeit besteht.

Die Bezeichnung "Regression" wurde von GALTON eingeführt, der die Körperlänge von Vätern und Söhnen ermittelte und dabei beobachtete, daß zwar im allgemeinen große Väter auch große Söhne haben, daß diese Beziehung aber nicht immer besteht. Diesen "Rückschlag" bezeichnete er als Regression. Das Wort hat sich seitdem im Schrifttum eingebürgert.

Man spricht von Regressionsgeraden.

Für die Regressionsanalyse ist bezeichnend, daß die Verteilung der einen der beiden Variablen x und y -sagen wir y - für gegebene Werte der anderen Variablen x betrachtet wird. y (Alkoholwert) wird als abhängige Zufallsvariable angesehen, deren Verteilung von x abhängt. Über die Verteilung der x - Werte (Zeit) werden keine Annahmen gemacht.

Demnach ist die Regressionsanalyse immer dann anzuwenden, wenn die Abhängigkeit zwischen zwei Variablen in Versuchen geprüft werden soll, bei denen eine der Variablen eine unabhängige Größe ist, deren Werte vor Beginn des Versuchs festgelegt werden. Die Regressionsanalyse liefert also eine geeignete Beschreibung des Zusammenhanges zwischen den beiden Variablen. Es können dabei folgende Annahmen über eine solche Analyse gemacht werden:

Für jeden Wert der unabhängigen Variablen x muß die abhängige Zufallsvariable y normal verteilt sein. Der Mittelwert η der y -Werte in der Grundgesamtheit soll eine Funktion von x sein.

$$\eta = f(x)$$

Die Form der Funktion $f(x)$ soll bekannt und $f(x)$ hinsichtlich der Parameter linear sein. $\eta = f(x)$ heisst die theoretische Regressionskurve. Trägt man auf der Abszissenachse die x_i -Werte, auf der Ordinatenachse die zugehörigen $\bar{y}_i$ ab ($i = 1, 2, \dots, k$), so erhält man eine angenäherte Darstellung des Verlaufs von $\eta = f(x)$, aus der man eine Annahme über die Form der Regressionskurve treffen kann.

Die beste Schätzung der Parameter erhält man in der Gleichung der Regressionskurve durch Anwendung der Methode der kleinsten Quadrate (GAUSS), d.h. durch Bestimmung der Werte, die die Summe der Quadrate $\sum_{i=1}^k \sum_{v=1}^{n_i} [y_{iv} - f(x_i)]^2$ zu einem Minimum machen.

Mit Hilfe dieser Methode erfolgt die Bestimmung der empirischen Regressionskurve so, daß die Summe der Quadrate der Abweichungen zwischen den beobachteten y -Werten und den entsprechenden Werten auf der Kurve die kleinstmöglichen Werte annimmt.

Der Regressionskoeffizient wird mit b bezeichnet. Er ist der Tangens des Winkels, den die Regressionsgerade mit der x -Achse bildet. In unserem Fall ist er das adäquate Maß für die Ausscheidungsgeschwindigkeit des Alkohols aus dem Organismus der Tiere.

Hier sei ein konkretes Beispiel angeführt :

T a b e l l e 26

Statistische Auswertung der 3 Medomin - Alkohol- Versuche:

Zahl der Punktionen	Zeit nach Ende der Äthanol - Infusion i.Min.	Promille - Werte des		
		1.	2.	3. Versuchs
	x	y	y	y
1	5	1,00	0,99	1,03
2	35	0,78	0,82	0,75
3	65	0,64	0,56	0,61
4	95	0,55	0,46	0,52
5	125	0,42	0,31	0,38
6	155	0,24	0,20	0,16

$n = 6$

$$\begin{aligned}
 \Sigma x &= 480,0 & \Sigma y &= 3,63 & &= 3,34 & &= 3,45 \\
 \bar{x} = \frac{\Sigma x}{n} &= 80,0 & \bar{y} = \frac{\Sigma y}{n} &= 0,6050 & &= 0,55666 & &= 0,5750 \\
 \Sigma x^2 &= 54.150,00 & \Sigma y^2 &= 2,55450 & &= 2,31380 & &= 2,4359 \\
 \frac{(\Sigma x)^2}{n} &= 38.400,00 & \frac{(\Sigma y)^2}{n} &= 2,19615 & &= 1,85926 & &= 1,9836 \\
 S_{xx} &= 15.750,00 & S_{yy} &= 0,35835 & &= 45454 & &= 0,4523 \\
 & & \Sigma xy &= 215,85 & &= 183,50 & &= 217,55 \\
 & & \frac{\Sigma x \Sigma y}{n} &= 290,40 & &= 267,20 & &= 276,00 \\
 & & S_{xy} &= -74,55 & &= -83,70 & &= -58,45 \\
 b = \frac{S_{xy}}{S_{xx}} &= -0,00473 & &= -0,00531 & &= -0,00371
 \end{aligned}$$

Wir erhalten für jedes Versuchstier einen Regressionskoeffizienten und für jedes Medikament drei.

Nun schließen wir den Rangtest nach KRUSKAL- WALLIS an:

Mit diesem Test prüft man die Hypothese, daß die Regressionskoeffizienten gleich sind. Zwischen Medikament - und Leerversuchen gibt es keine deutlichen Unterschiede.

Unsere Versuche haben ergeben, daß alle Kurven einen gemeinsamen Regressionskoeffizienten haben, von dem die einzelnen Tiere nur zufällig abweichen.

In Tabelle 27 sind alle oben besprochenen 7 Medikamente aufgeführt:

T a b e l l e 27 +)

Leerkurven		Coffein		Tradon		Doriden		Medomin		Persedon		Pervitin		Revonal	
RK	RW	RK	RW	RK	RW	RK	RW	RK	RW	RK	RW	RK	RW	RK	RW
564	30	521	27	586	31	423	3	473	15	310	1	457	6	460	7,5
505	24	470	11,5	492	19	507	25,5	531	28	472	14	456	5	441	4
498	22,5	536	29	471	13	507	25,5	371	2	493	20	465	9,5	460	7,5
498	22,5	67,5		63		54		45		35		20,5		19	
494	21														
483	18														
475	16,5														
475	16,5														
470	11,5														
465	9,5														
192															

+) Erläuterung der Abkürzungen:

RK = Regressionskoeffizient jeweils $\cdot 10^5$ RW = Rangwert

Der Übersichtlichkeit halber wurden die Regressionskoeffizienten in Tab.27 mit 10^5 multipliziert.

Alle Werte wurden der Größe nach geordnet und bekamen einen Rangwert. So ergibt sich für jedes Medikament eine Rangsumme.

Die Rangsummen werden nun miteinander verglichen:

$$T = \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1) \quad n = \text{Gesamtzahl}$$

χ^2 mit $K - 1$ Freiheitsgraden R_i = Rangsumme in der i ten Gruppe

$$T = \frac{12}{31 \cdot 32} \cdot 8843,89 - 96 = \frac{106\,126,68}{992,00} - 96$$

K = Anzahl der Gruppen

$$= 106,98 - 96 = 10,96$$

=====

Das Ergebnis des KRUSKAL-WALLIS-Tests besagt, daß sich keine signifikante Beeinflussung der Blutalkoholkurven durch obige Medikamente bei Kaninchen nachweisen lässt.

Die Zahl der Versuchstiere pro Medikament ist jedoch zu gering, als daß man den negativen Versuchsergebnissen allzu große Aussagekraft beimessen könnte.

D i s k u s s i o n

Ausser den Medikamenten Coffein und Pervitin sind unseres Wissens bisher keine der von uns überprüften Arzneimittel hinsichtlich ihrer Wirkungen auf den Verlauf der Blutalkoholkurve untersucht worden. Coffein und Pervitin wurden zudem auch nur bei oraler, nicht jedoch wie in unseren Versuchen bei intravenöser Alkoholgabe überprüft.

So unterschiedlich der Wirkungsmechanismus der einzelnen hier untersuchten Medikamente im Organismus auch sein mag, so gering sind ihre Auswirkungen auf den Verlauf der Blutalkoholkurve. Alle bei unseren Versuchen gewonnenen Kurven zeigen einen gleichmässig abfallenden Verlauf. In keinem Falle ist es zu einer Plateaubildung oder gar zu einem Wiederanstieg im Verlauf der Medikamente - Alkohol - Kurven gekommen. Es lässt sich noch nicht einmal ein einheitlicher Einfluß auf die Blutalkoholkurven bei den Versuchen mit dem gleichen Medikament erkennen.

Auch wenn die Frage nach einer möglichen Beeinflussung der gastro-enteralen Resorption des Alkohols im Hinblick auf die von uns gewählte Versuchsanordnung ausgeklammert werden muß, so ist eine anderweitige Wirkung auf den Alkoholumsatz im Stoffwechsel des Kaninchens nicht erkennbar.

Bemerkenswert ist, daß weitaus die meisten der im Literaturteil dieser Arbeit zitierten Autoren bei ihren Versuchen mit den verschiedenartigsten Medikamenten bezüglich ihrer Wirkung auf die Blutalkoholkurve zu den gleichen Resultaten kamen wie wir, obwohl nur wenige von ihnen auch mit Kaninchen gearbeitet hatten.

Es hat den Anschein, als ob es bei derartigen Versuchen völlig gleichgültig ist, ob man den Einfluß von Medikamenten auf die Blutalkoholkurve bei Menschen, bei Hunden oder bei Kaninchen untersucht, ob man den Alkohol peroral oder intravenös appliziert; die Wirkung ist, wie uns die Ergebnisse der vielen Autoren deutlich zeigen, überall die gleiche, obwohl es kaum möglich sein dürfte, die einzelnen Versuchsanordnungen und erst recht nicht die verschiedenen Spezies hinsichtlich ihres Stoffwechsels miteinander zu vergleichen. G.P. CHILD (14) hat zum Beispiel

Unterschiede im Alkoholabbau zwischen Mensch und Hund nachgewiesen, sie sind jedoch mehr qualitativer als quantitativer Natur. Ebenso wären solche Unterschiede der Äthanoloxydation bei Mensch und Kaninchen als wahrscheinlich anzunehmen. Umso überzeugender ist es deshalb, daß trotz aller dieser Unterschiede weitgehend das gleiche Ergebnis erzielt wurde, nämlich: Die Vielzahl der bisher mit dieser Fragestellung untersuchten Medikamente vermag die Blutalkoholkurve nicht in entscheidender Weise zu beeinflussen.

Schließlich bleibt noch zu erörtern, ob unsere an Kaninchen gefundenen Versuchsergebnisse auch ohne weiteres für den Menschen Gültigkeit haben.

Ein grundsätzlich anderes Stoffwechselverhalten hinsichtlich der Alkoholoxydation besteht zwischen Menschen einerseits und Kaninchen andererseits nicht, so daß mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist, daß der menschliche Organismus ein ähnliches Verhalten zeigt wie es sich bei unseren Versuchen ergab.

Zur Bekräftigung dieser Auffassung kann auf die bisher vorliegenden vergleichenden Untersuchungen an Menschen und Hunden mit einzelnen Arzneimitteln, u.a. Trifluoperazin, hingewiesen werden (vgl. hierzu die Arbeiten von E.OSTERHAUS und K. JOHANNISMEIER, 89; sowie von G.SEIDEL und K.SOEHRING, 107).

Aufgrund dieser Ergebnisse besteht deshalb keine Veranlassung anzunehmen, daß die von uns überprüften Arzneimittel imstande wären, im menschlichen Organismus zu einer praktisch ins Gewicht fallenden Änderung des Verlaufs der Blutalkoholkurve zu führen.

Auch G.SEIDEL und K.SOEHRING (107) kommen zu dem Schluß, daß beim Menschen mit einer wesentlichen Beeinträchtigung der Alkoholelimination durch vorher eingenommene Medikamente nicht zu rechnen ist. Und die Zusammenfassung der Arbeiten von H.ELBEL (29), H.WENZEL (138), E.MENNINGER-LERCHENTHAL (79),

G. GILLISSEN (38) und B.GUMBEL (44) lautet: Es gibt beim gegenwärtigen Stand der Wissenschaften kein einziges Medikament, das in der Lage wäre, den Blutalkoholspiegel in irgendeiner für die Praxis bedeutsamen Weise zu verändern.

Zusammenfassung:

In Versuchen an Kaninchen wurde der Einfluß von 7 Medikamenten aus der Reihe der Stimmulantien, Weckamine und Hypnotica auf den Verlauf der Blutalkoholkurve überprüft. Eine 30%ige alkoholische Lösung wurde den Tieren intravenös infundiert, nachdem 30 bzw. 70 Minuten zuvor die Medikamente in einer Dosierung verabreicht worden waren, die ungefähr einer Tageshöchstdosis beim Menschen entspricht, in beiden Fällen auf das Kilogramm Körpergewicht bezogen. Im Vergleich zur Alkoholkontrollgruppe fiel bei gleichzeitiger Arzneimittelvorbereitung kein andersgearteter Blutalkoholkurvenverlauf auf. Auch die zusätzlich durchgeführten statistischen Berechnungen (Regressionsanalyse und KRUSKAL-WALLIS- Test) ergaben keinerlei Hinweise für signifikante Abweichungen der Medikament - Alkohol - Kurven im Vergleich zu den Kontrollkurven.

Literaturverzeichnis

Die Abkürzung der Zeitschriftentitel erfolgte nach W.ARTSLT,
E. HEISCHKEL und C. WEHMER:

Periodica Medica, Stuttgart (1952)

1. BAUMANN, H.: Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Blutalkoholkurve und Psychomotorik durch Kaffee. Med. Inaug.Diss., Bern (1952)
2. BECK, W.: Münch.med.Wschr. 103, 200 (1961)
3. BESEKE, H.-D.: Kritische Untersuchungen über ein Ernüchterungsmittel (Promill-Ex) Med.Inaug.Diss., Bonn (1961)
4. BICKEL, A.: Die biologischen Wirkungen des Alkohols auf den Stoffwechsel. Leipzig (1936)
5. BONNICHSEN, R.K. und H. THEORELL : Scand.J.clin.Lab.Invest. 3, 58 (1951)
6. BORGMANN, W.: Med. Sachverst., 51, 144 (1955)
7. BORGMANN, W.: Blutalkohol bei Verkehrsstraftaten. Bielefeld (1956)
8. BÖHMER, K.: Dtsch.Z.ges.gerichtl.Med. 30, 205 (1938)
9. BÜCHER, T. und H. REDETZKI : Klin.Wschr. 29, 615 (1951)
10. BUMM, L.: Über den Einfluß von "Elektrovit" und "Polysan" auf den Blutalkoholspiegel und die alkoholbedingte psychomotorische Leistungsminderung. Med.Inaug.Diss., Heidelberg (1954), zit. n. F. LICKINT: Suchtgefahren 2, 17 (1957)
11. BURGER, E.: Zbl.Verkehrsmed. 5, 23 (1959)

12. CARATALA, R.: zit.n. (13)
13. CASIER, H. und L'intoxication par l'alcool éthylique
A. DELAUNOIS : Paris (1947)
14. CHILD, G.P. : J. Pharmacol.exp.Ther. 101, 6 (1951)
15. DANGER, W.: Experimentelle Studien zur Frage der
Beziehungen zwischen Blutalkoholgehalt
und Alkoholwirkung.
Med.Inaug.Diss., Göttingen (1938)
16. DE BOOR, W.: Pharmakopsychologie und Psychopathologie
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1956)
17. DELL'ACQUA, G.: Klin.Wschr. 1934, 1789
18. DICKSON, E.: Dtsch.Z.ges.gerichtl.Med. 27, 179 (1937)
19. DONTCHEFF, L.: C.r.Soc.Biol.130, 1404 (1939)
20. DUCHO, E.-G.: Arch.f.Kriminolog. 133, 54 (1963)
21. DUGGAN, E.: J.Amer.med.Assoc.109, 1134 (1937)
22. EGGLETON, M.: Brit.J.Physiol. 101, 172 (1942)
23. EICHHOLTZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie.
Berlin-Göttingen-Heidelberg (1955)
24. ELBEL, H.: Beitr.gerichtl.Med. 15, 14 (1939)
25. ELBEL, H.: Dtsch.Z.ges.gerichtl.Med.30, 218 (1938)
26. ELBEL, H.: Dtsch.Z.ges.gerichtl.Med.36, 90 (1942)
27. ELBEL, H.: Münch.med.Wschr. 1937, 1133
28. ELBEL, H.: Handwörterbuch der gerichtl.Medizin und
naturwissenschaftlichen Kriminalistik.
Berlin (1940)
29. ELBEL, H.: Votr.auf d.Kongr.d.Dtsch.Gesellsch.f.
gerichtl. u.soz.Med., Bonn (1953)
30. ELBEL, H. und Blutalkohol. Stuttgart (1956)
F. SCHLEYER :
31. ELBEL, H. und Dtsch.Z.ges.gerichtl.Med. 33, 259 (1940)
J. SCHMELZ :

32. FISHER, R.S. Amer.J.Clin.Path. 18, 462 (1948)
J.T.WALKER und
C.W. PLUMMER :
33. FLEMING, R.und Amer.J.Pharmacol.54, 236 (1935)
D. REYNOLDS :
34. FÜRSTER, A. : Dtsch.Z.ges.gerichtl.Med.30, 172 (1938)
35. FÜRSTER, A. : Med.Klin. 34, 633 (1938)
36. FRIEDEMANN, T.E.und Dtsch.med.Wschr.1932, 923
H.ELKELES :
37. FROHN, H.-J. : Beziehungen zwischen Magen-Darmmotorik
und Alkoholresorption und-umsatz.
Med.Inaug.Diss., Bonn (1951)
38. GILLISSEN, G. : Das Ärztl.Laborat. 2, 15 (1956)
39. GORECZKY, L. : Overskepzés (Ungar.) 32, 391 (1942)
zit.n. (30)
40. GRAF, O. : Arb.physiol. 12, 449 (1943)
41. GREGORY, R. Proc.Soc.exper.Biol.54, 209 (1943)
P. EWING und
K. DUFF-WHITE :
42. GRÜNER, O. : Dtsch.Z.ges.gerichtl.Med.46, 53 (1957)
43. GRÜNER, O. Zbl. Verkehrsmed. 5, 89 (1959)
K. LUFF und
K. WEISS :
44. GUMBEL, B. : Dtsch.med.Wschr. 1956, 1850
45. GUMBEL, B. : Münch.med.Wschr. 1956, 337
46. HARGER, R.N. und Science 81, 6 (1935)
H.R. HULPIEU :
47. HELWIG, B. : Moderne Arzneimittel.Wissensch.Verlags-
gesellsch., Stuttgart (1961)
48. HERMANN, A. : Über atypischen Verlauf von Schlafmittel-
vergiftungen bei gleichzeitigem Alkohol-
genuß.
Med.Inaug.Diss., Bonn (1954)

49. HETZEL, F. : Experimentelle Untersuchungen über die Konstanz der Alkoholresorption. Med.Inaug.Diss., Bonn (1950)
50. HINSBERG, K. und K. LANG : Medizinische Chemie für den klinischen und theoretischen Gebrauch. Berlin (1951)
51. HOFFMANN, G. : Kurzer Abriß der Anatomie und Physiologie der Laboratoriumstiere. Jena (1956)
52. HOFFMANN, K. : Neue Dtsch.Klin. 4, 426 (1936)
53. HÜRTER, W. : Über die Beeinflussung des Blutalkoholumsatzes durch Atropin. Med.Inaug.Diss., Bonn (1950)
54. JUNGE, K. : Dtsch.Z.ges.gerichtl.Med. 29,1 (1937)
55. JUNGMICHEL, G. : Ber.1.Internat.Kongr.f.gerichtl.u. soz.Med., Bonn (1938), 373 ff.
56. JUNGMICHEL, G. : Alkoholbestimmung im Blut. Methodik und forensische Bedeutung. Berlin (1933)
57. KANITZ, H.R. : Arch.exper.Path. 183, 380 (1936)
58. KEESER, E. : Med.Welt 1940, 611
59. KEMPSKI, H. : Münch.med.Wschr. 83, 1306 (1936)
60. KNAUBER, W. : Experimentelle Untersuchungen über die etwaige ernüchternde Wirkung von Coca-Cola. Med.Inaug.Diss., Heidelberg (1939)
61. KNICK, B. und H.-J. WAGNER : Ärztl.Wschr. 13, 1110 (1958)
62. KOLLER, S. : Graphische Tabellen zur Berechnung statistischer Zahlen. Darmstadt (1953)
63. KOLLER, S. : in: HOPPE-SEYLER/THIERFELDER: Handbuch der physiologisch-und pathologisch-chemischen Analyse 2,931 (1960)

64. KOOPMANN, H. und H.KEMPSKI : Münch.med.Wschr. 1937, 780
65. KRAEPELIN, E. : Die Alkoholfrage 12, 312 (1916)
66. KRIEBS, R. : Der Nachweis von Alkohol im Blut nach WIDMARK und seine Bedeutung für die forensische Beurteilung von Verkehrsunfällen. Berlin (1934)
67. KRULL, G. : Münch.med.Wschr. 1937, 1987
68. LANDE, C.
N. DERVILLÉE und
R. GODEAU : Ann. méd.lég. 20, 41 (1940)
69. LÁNG, S. und
B.VON SCHLICK : Z.exper.Med.99, 81 (1936)
70. LÄUPPI, E. : Praxis, 43, 5 (1954)
71. LÄUPPI, E. : Schweiz.med.Wschr.84, 1281 (1954)
72. LE BRETON, E. : Ann.Physiol. 12, 301 (1936)
73. LICKINT, F. : Dtsch.Ges.wesen 14, 665 (1959)
74. LINDER, A. : Statistische Methoden. Basel (1960)
75. LOOMIS, T.A.: Quart.J.Stud.Alc. 11, 527 (1950)
76. MACHT, D. und
E.M. DAVIS : Amer.J.Physiol. 109, 67 (1934)
77. MAYER, R.M. : Dtsch.Z.ges.gerichtl.Med.21, 337 (1933)
78. MAYER, R.M. : Dtsch.Z.ges.gerichtl.Med.27, 80 (1937)
79. MENNINGER-LERCHENTHAL, E.: Wien,klin.Wschr.72, 419 (1960)
80. MEUSER, P.: Experimentelle Untersuchungen über die Alkoholresorption bei unter Opium stehender Darmperistaltik.
Med.Inaug. Diss., Bonn (1951)
81. MEYER, L.A. : Schweiz.Arch.Neurol. 43, 89 (1939)
82. MØLLER, K.O. : Pharmakologie. Basel (1961)

83. MØLLER, K.O. : Lancet 264, 1253 (1953)
84. MUELLER, B. : Kriminalistik 12, 81 (1938)
85. MUNK, W. : Dtsch.Z.ges.gerichtl.Med.33, 253 (1940)
86. NEWMAN, H.W. und A.G.LEHMAN : Arch.internat.Pharmacodyn.55, 440 (1937)
87. NIEDEGGEN, K. : Münch.med.Wschr.1939, 893
88. NOSTIZ, H. : Die Wirkung von Chinin auf die Alkoholkonzentration des Blutes. Med.Inaug.Diss.,Düsseldorf (1938)
89. OSTERHAUS, E. und K.JOHANNSMEIER : Blutalkohol 2, 367 (1964)
90. PAULUS, W. und H. MALLACH : Zbl.Verkehrsmed. 1, 92 (1955)
91. PETER, H. : Alkohol und Sedativa. Med.Inaug.Diss.,Berlin (1939)
92. PFANZAGL, J.: Allgemeine Methodenlehre der Statistik, Berlin (1962)
93. PFEIFER, E. : Pharm.Beitr.Alkoholfr. 3, 15 (1927)
94. PONSOLD, A. : Lehrbuch der gerichtlichen Medizin. Stuttgart (1957), S. 244 ff.
95. PROKOP, O. : Lehrbuch der gerichtlichen Medizin. Berlin (1960), S. 408 ff.
96. PUSCH, H. : Experimentelle Untersuchungen über den Verlauf der Blutalkoholkurve bei protrahierter Alkoholaufnahme und bei Coffeingabe. Med.Inaug.Diss., Göttingen (1939)
97. PÜLLEN, C. : Münch.med.Wschr. 1939, 1001
98. RAKIETEN, N. : Quart.J.Stud.Alc.3, 97 (1942)

99. RAUSCHKE, J. : Münch.med.Wschr.1954, 1446 /
100. RINKEL, M. und A. MEYERSON : Am.J. Pharmacol. 71, 75 (1941),
101. SCHELB, H. : Experimentelle Untersuchungen "Über die Wirkung protrahierter Alkoholaufnahme auf die Leistungsfähigkeit und über die "ernüchternde" Wirkung von Kaffee. Med. Inaug.Diss., Göttingen (1939)
102. SCHLEYER, F. : Öff.Ges.dienst 12, 461 (1951)
103. SCHLEYER, F. und U. JANITZKI : Arch.intern.Pharmacodyn.141, 254 (1963)
104. SCHLICHTING, H. : Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Insulins auf den Verlauf der alimentärhyperglykämischen und hyperalkoholämischen Kurve. Med.-vet.Inaug.Diss.,Berlin (1935)
105. SCHLUNGS, H. : Die Wirkung von Aspirin und Pyramidon auf die Alkoholkonzentration des Blutes. Med.Inaug.Diss., Düsseldorf (1938)
106. SCHMIEDEBERG, R. : Die Alkoholresorption bei Bewusstlosigkeit. Med.Inaug.Diss., Bonn (1956)
107. SEIDEL, G. und K. SOEHRING : Arzneimittel-Forsch.(1964 -im Druck)
108. SEIDEL, G., J.STRELLER und K.SOEHRING : Arzneimittel-Forsch.1964 (im Druck)
109. SERIANI, E. : Ber.ges.Physiol. 100, 341 (1937)
110. SIEGMUND, B. : Ber.1.Internat.Kongr.gerichtl.u.soz. Med., Bonn (1938)
111. SIEGMUND, B. : Dtsch.med.Wschr. 1939 , 754

112. SIEGMUND, B. und
W. FLOHR : Klin. Wschr. 1937, 1718
113. SIEPMANN, H. : Med. Klin. 1938, 1192
114. SILVESTRI, C. : Arch. ital. Med. spec. 2, 633 (1938)
115. SMITH, M., R. EVANS, F. NEWMAN und
H. NEWMAN : Quart. J. Stud. Alc. 22, 241 (1961)
116. STRONGIN, E. J. und
A. L. WINSOR : Am. J. abnorm. a. soc. Psychol. 30,
301 (1936)
117. STUHLFAUTH, K. : Vortr. auf d. Tagg. d. Dtsch. Gesell-
schaft f. gerichtl. u. soz. Med.,
München (1952)
118. SUTHERLAND, V. C., T. N. BURBRIDGE
J. F. ADAMS und A. SIMON : J. appl. Physiol. 15, 189 (1960)
119. TIPTON, D. L., V. C. SUTHERLAND,
T. N. BURBRIDGE u. A. SIMON : Amer. J. Physiol. 200, 1007 (1961)
120. TOEPKEN, A. : Experimentelle Untersuchungen
über den Einfluß von Aspirin,
Veronal und Pyramidon auf Blut-
alkoholkurve und Trunkenheit.
Med. Inaug. Diss., Heidelberg (1938)
121. TORRES, O. R. : Quart. J. Stud. Alc. 16, 357 (1955)
122. VON NOTZ-SCHWARZ, J. : Über den Verlauf der Blutalkohol-
kurven nach Verabreichung von
Coffein, Cardiazol, Pyramidon und
Insulin.
Med. Inaug. Diss., Gießen (1938)
123. WAGNER, H.-J. : Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 46,
575 (1957)
124. WAGNER, H.-J. : Arch. Toxikol. 17, 159 (1958)
125. WAGNER, H.-J. : Münch. med. Wschr. 101, 275 (1959)
126. WAGNER, H.-J. : Therapiewoche 12, 291 (1962)
127. WAGNER, H.-J. : Zbl. Verkehrsmed. 9, 132 (1963)

128. WAGNER, H.-J. und
B. SCHMITZ : Über den Einfluß verschiedener
Gruppen von Pharmaka auf die
Alkoholoxydation. 1965 (im Druck)
129. WAGNER, K. : Neue Jur. Wschr. 1959, 1758
130. WAGNER, K. und
H.-J. WAGNER : in: Sucht und Mißbrauch, hrsg.
v. F. LAUBENTHAL, Stuttgart (1964)
S. 402
131. WAGNER, K. und
H.J. WAGNER : Münch. med. Wschr. 100, 1923 (1958)
132. WAGNER, W. : Nervenarzt 12, 296 (1939)
133. WALCHER, K. : Gerichtliche und kriminalistische
Blutuntersuchung, Berlin (1939)
134. WALCHER, K. : Med. Welt 1941, 1107
135. WALTER, U. : Über die Beeinflussbarkeit des Al-
koholgehaltes im Blut durch Arz-
neimittel.
Med. Inaug. Diss., Frankfurt (1939)
136. WARBURG, O. : Erg. Enzymforsch. 7, 210 (1938)
137. WARBURG, O. : Wasserstoffübertragende Fermente
Freiburg (1949)
138. WENZEL, H. : Ber. 1. Internat. Kongr. f. gerichtl.
u. soz. Med., Bonn (1938)
139. WEINIG, G. und
W. SCHWERT : Fortschr. Med. 74, 497 (1956)
140. WEYRICH, G. : Gifte und Vergiftungen in der
gerichtlichen Medizin. Berlin (1938)
141. WIDMARK, E.M.P. : Biochem. Z. 131, 473 (1922)
142. WIDMARK, E.M.P. : Biochem. Z. 282, 79 (1935)
143. WIDMARK, E.M.P. : Die theoretischen Grundlagen und
die praktische Verwendbarkeit der
gerichtlich-medizinischen Blutal-
koholbestimmung.
Berlin-Wien (1932)
144. Statistisches Jahrbuch für die Bundesrepublik Deutschland,
1964, 378 ff.

Herrn Professor Dr.med.Dr.phil. K. WAGNER, Direktor des Instituts für gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Johannes-Gutenberg-Universität/Mainz, möchte ich auch an dieser Stelle herzlich danken für sein freundliches Entgegenkommen, für die Arbeitsmöglichkeit an seinem Institut und für das mir zur Verfügung gestellte Material.

Für die Überlassung des Themas gilt mein besonderer Dank Herrn Privatdozent Dr.med. H.-J. WAGNER, der mir jederzeit in zuvorkommender Weise mit Rat und Tat behilflich war.

Auch Herrn Professor Dr.med.Dr.phil. S. KOLLER, Direktor des Instituts für medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, sowie Herrn Privatdozent Dr.med. J. DUDECK bin ich für die Beratung in statistischen Fragen zu Dank verpflichtet.

L e b e n s l a u f

Am 16. Januar 1935 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Bernhard Schmitz und seiner Ehefrau Caroline, geborene Rohmann, zu Oberhausen (Rheinland) geboren.

Von 1942 bis 1955 besuchte ich Volksschule und Gymnasium meiner Heimatstadt.

Medizin studierte ich an den Universitäten Gießen, Wien, Mainz und Münster.

Vom 1. Februar bis zum 30. November 1964 war ich als Medizinalassistent am Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz tätig.

Seit Januar 1965 bin ich als Medizinalassistent auf der Inneren Abteilung des Marienhospitals zu Bottrop in Westfalen.

